

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292589 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.10(51) Int. Cl. A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.04.01

(54) ИНГИБИТОРЫ AXI ДЛЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

(31) 63/007,019; 63/109,393

(32) 2020.04.08; 2020.11.04

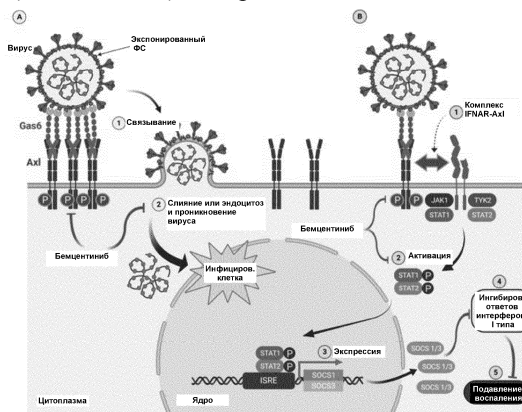
(33) US

(86) PCT/EP2021/058774

(87) WO 2021/204713 2021.10.14

(71) Заявитель:
БЕРГЕНБИО АСА (NO)(72) Изобретатель:
Лоренс Джеймс Брэдли (NO), Мори
Венди (US)(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к композициям и способам предотвращения и лечения вирусной инфекции у субъекта. В частности, в настоящем изобретении предложены составы и способы предотвращения или лечения инфекции субъекта с коронавирусом, таким как коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), который вызывает заболевание COVID-19.



202292589

A1

A1

202292589

ИНГИБИТОРЫ AXL ДЛЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании следующих двух заявок: (1) предварительной заявки на патент США № 63/007019, поданной 8 апреля 2020 года, и (2) предварительной заявки на патент США № 63/109393, поданной 4 ноября 2020 года. Обе приоритетные заявки (1) и (2) полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для любых и всех целей, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее раскрытие относится к композициям и способам для предотвращения и лечения вирусной инфекции у субъекта. В частности, в настоящем раскрытии предложены композиции и способы для предотвращения или лечения инфекции у субъекта с коронавирусом, таким как коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), который вызывает заболевание COVID-19.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

РНК-вирусы

РНК-вирусы вызывают множество заболеваний у диких животных, домашних животных и людей. Эти вирусы характеризуются генетическим и антигенным разнообразием, демонстрируют широкий тропизм к тканям и значительный патогенный потенциал. Инкубационные периоды некоторых наиболее патогенных вирусов, например калицивирусов, являются очень короткими. Репликация вируса и экспрессия факторов вирулентности могут подавлять ранние защитные механизмы (Xu, W., *Revue Scientifique et Technique*, Office of international des Epizootics 10:2393-2408 (1991)) и вызывать острые и тяжелые симптомы.

Для многих вирусных инфекций не существует конкретных схем лечения. Инфекция может быть серотип-специфичной, и естественный иммунитет часто является недолговременным или отсутствует (Murray, R. et al., in: *Medical Microbiology* (Third Edition) St. Louis Mo., Mosby Press pp.542-543 (1998)). Иммунизация против этих вирулентных вирусов нецелесообразна по причине разнообразия серотипов. Для процессов репликации вирусной РНК отсутствуют эффективные механизмы генетической репарации, и, согласно текущим оценкам, частоты ошибок репликации вирусной РНК таковы, что можно ожидать от одной до десяти ошибок при каждой репликации генома, что приводит к появлению большого количества вариантов (Holland, J. in: *Emerging Virus*, Morse, S.S., Ed., Oxford University Press, New York and Oxford pp.203-218 (1993)). Часто наблюдается отсутствие перекрестного иммунитета к серотипам, так что заражение одним серотипом не защищает от заражения другим. Например, вакцины против рода везивирусов из семейства калицивирусов должны были бы обеспечивать защиту от более чем 40 различных серотипов на основании нейтрализации вирусов

(Smith, A. et al., Emerg. Inf Dis. 4: 13-20 (1998)), и ожидается, что вакцины против других родов семейства *Caliciviridae* будут иметь те же ограничения.

Для лечения различных типов вирусной инфекции были предложены антисмысловые агенты. Среди вирусов, на которые был нацелен этот класс терапевтических средств, присутствуют вирус везикулярного стоматита, вирус гриппа, вирус гепатита В, вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, ВИЧ и вирус ящура (см. WO2005/007805).

Однако многие из эффективных антисмысловых стратегий, применяемых в моделях на клеточных культурах, не были успешно переведены в клинические испытания. Медленный прогресс частично обусловлен отсутствием устойчивых моделей на клеточных культурах. Эта проблема усложняется отсутствием подходящих доклинических моделей на животных для использования в полной степени экспрессии и репликации вирусных генов *in vivo*. Разработка антисмысловых противовирусных агентов в отсутствие устойчивых моделей на культурах и подходящих моделей на животных сопровождается большим риском.

Даже в случае антисмысловых агентов, которые демонстрировали эффективность в клинике (например, GEM91, ISIS2105, ISIS2922, GEM132, ISIS14803), ни один из них не обеспечивает эффективную противовирусную терапию против представителей некоторых семейств вирусов, включая вирусы, содержащие небольшие одноцепочечные РНК положительной полярности, из семейств пикорнавирусов, калицивирусов, тогавирусов, коронавирусов и флавивирусов. Появление Sars-CoV-2 в 2019 году сформировало острую потребность в выявлении новых терапевтических средств, эффективных, в частности, против семейства коронавирусов.

Коронавирусы

Коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы, содержащие капсид, имеющий спиральную симметрию. Они имеют геном в виде одноцепочечной РНК положительной полярности и способны инфицировать клетки птиц и млекопитающих. Известно, что вирусы-представители этого очень большого семейства являются возбудителями простудных заболеваний (например, вирусы hCoV и OC43), бронхоиолита (например, вирус NL63) или даже некоторых форм нескольких разновидностей пневмонии, таких как формы, наблюдаемые во время первоначальной эпидемии SARS (коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома, SARS-CoV) в период с 2002 по 2004 годы.

Между разными коронавирусами, несмотря на их принадлежность к одному и тому же семейству вирусов, существуют значительные различия как на генетическом, так и на структурном уровне, а также касающиеся биологии и чувствительности к противовирусным молекулам (см. R. Dijkman, L. van der Hoek. J Formos Med Assoc 108 (2009), pp. 270-279; de Wit et al. 2016, Nature Reviews Microbiology. 14, 523-534). Таксономически коронавирусы (семейство = *Coronaviridae*) подразделяют на два подсемейства: *Letovirinae* (1 род = *Alphaletovirus*) и *Orthocoronavirinae* (4 рода = *alpha*-, *beta*-, *delta*- и *gammacoronavirus*).

Наибольшее внимание в последние годы было уделено роду *Betacoronavirus*, который сам подразделяется на три линии: А, В и С. Два представителя линии В (SARS-CoV/SARS и SARS-CoV-2/COVID-19) и один представитель линии С (MERS-CoV/MERS) стали новыми патогенами человека.

Тяжелый острый респираторный синдром (SARS) был первоначально описан в конце 2002 года в

китайской провинции Гуандун как атипичная пневмония. Как правило, SARS начинается с лихорадки с температурой выше 38,0 °С вместе с другими распространенными симптомами, включая головную боль, боли в теле и – как правило, через 2-7 дней – респираторные симптомы, такие как сухой кашель и затрудненное дыхание.

Основной путь распространения SARS представлял собой близкий контакт между людьми. Во многих случаях SARS поражал людей, которые обеспечивали уход за кем-либо или проживали с лицом с SARS, или напрямую контактировали с инфекционным материалом (например, респираторными выделениями) от человека, имеющего SARS. Другие возможные пути распространения SARS включают прикосновение к коже других людей или к объектам, зараженным каплями с инфекционным агентом, с последующим прикосновением к глазу(ам), носу или рту. Это может произойти, когда кто-либо, переносящий SARS, кашляет или чихает с попаданием капель на себя, других людей или близлежащие поверхности.

Эти пути передачи создали условия для быстрого распространения вируса SARS-CoV (семейство *Coronaviridae*, род *Betacoronavirus*, линия В). К середине марта 2003 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) получила сообщения о более чем 150 случаях подозрения на новое заболевание неизвестного происхождения или причины. К середине апреля 2003 года были зарегистрированы более 4400 случаев заболевания и 263 случая смерти пациентов, у которых диагностировали симптомы SARS, из 26 различных стран, включая Канаду, Китай, Гонконг, Индонезию, Филиппины, Сингапур, Таиланд, Вьетнам и Соединенные Штаты. В общей сложности считается, что общее число случаев инфекции SARS составило приблизительно 8000 с почти 800 случаями смерти. Последовательность генома SARS-CoV (Urban1), состоящая из 29727 пар оснований, доступна в базе данных GenBank на веб-сайте Национальной медицинской библиотеки Национального центра биотехнологической информации, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, номер доступа ay278741.1.

MERS (ближневосточный респираторный синдром) появился в Саудовской Аравии в 2012 году, а ответственный за его развитие вирус, MERS-CoV, принадлежит к семейству *Coronaviridae*, род *Betacoronavirus*, линия С. Несмотря на то, что большинство случаев MERS-CoV у людей относят к передаче вируса от человека к человеку, верблюды, по-видимому, являются постоянным инфицированным MERS-CoV промежуточным животным-хозяином и, таким образом, представляют главный животный источник инфекции у людей.

Были зарегистрированы приблизительно 200 случаев инфекции MERS с уровнем смертности ~35% (статистика ВОЗ). Многие из описанных симптомов сходны с SARS, при этом часто отмечали лихорадку (98%), кашель (83%), одышку (72%), миалгию (32%), диарею (26%) и рвоту (21%). Как и SARS, MERS может варьировать от бессимптомного заболевания до тяжелой пневмонии, приводящей к острому респираторному дистресс-синдрому (ARDS) (см. Assiri A et al. 2013, The Lancet. Infectious Diseases. 13 (9): 752–61). Число случаев MERS, зарегистрированных в 2019 году, составило чуть более 200.

SARS-CoV-2 и COVID-19

Коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) представляет собой вирус, содержащий одноцепочечную РНК положительной полярности (семейство *Coronaviridae*, род *Betacoronavirus*, линия В). Он вызывает коронавирусное заболевание 2019 года (COVID-19), респираторное заболевание с симптомами, сходными с описанными для SARS и MERS.

SARS-CoV-2 впервые был обнаружен в Ухане, Китай, в конце 2019 года. Считается, что он имеет зоонозное происхождение и близкое генетическое сходство с коронавирусами летучих мышей, что позволяет предположить его появление из вируса, переносимого летучими мышами, возможно с промежуточным животным-носителем инфекции, таким как панголин, до совершения скачка в организм человека (см. Benvenuto D., et al, 2020, Journal of Medical Virology. 92 (4): 455–459. doi:10.1002/jmv.25688).

SARS-CoV-2 является высококонтагиозным у людей, и 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемией продолжающуюся вспышку COVID-19 2019/2020 года. По состоянию на 8 апреля 2020 года в мире были зарегистрированы почти 1,5 миллиона случаев COVID-19 с более чем 80000 случаями смерти. К 4 ноября 2020 года общее число зарегистрированных случаев в мире достигло приблизительно 47 миллионов с приблизительно 1,2 миллиона случаями смерти. К 31 марта 2021 года общее число зарегистрированных случаев в мире достигло приблизительно 128 миллионов с приблизительно 2,8 миллиона случаями смерти. Как и SARS-CoV, этот вирус в основном распространяется между людьми при близком контакте и через капли респираторных выделений, образующиеся при кашле или чихании. Ранние сообщения указывают на то, что вирус проникает в клетки человека путем связывания с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) (см. Hoffman M, et al. 2020, Cell. 181: 1–10. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052).

Последовательность генома SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1), состоящая из 29903 пар оснований, доступна в базе данных GenBank на веб-сайте Национальной медицинской библиотеки Национального центра биотехнологической информации, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, номер доступа MN908947, номер версии MN908947.3.

За время, прошедшее с момента публикации последовательности генома штамма Wuhan-Hu-1 SARS-CoV-2, были идентифицированы многие другие варианты SARS-

CoV-2 и опубликованы последовательности их геномов. В частности, сообщалось о нескольких независимых линиях SARS-CoV-2, представляющих особый интерес: Великобритания, B.1.1.7; Южная Африка, B.1.351; США, B.1.526; и Бразилия, P.1 (Zhou et al., Cell 189, 1–14, April 29, 2021). Эти варианты имеют множественные изменения в иммунодоминантном спайковом белке, который способствует проникновению вируса в клетку посредством рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Мутации в сайте распознавания рецептора на спайковом белке имеют значение в связи с их потенциалом для уклонения от иммунного ответа, при этом первоначально сообщалось о сниженной профилактической эффективности против, например, варианта B.1.351 для вакцин первого поколения, конструирование которых осуществляли исходя из последовательности исходного штамма Wuhan-Hu-1 (см. Mahase M, BMJ 2021;372:n597).

Структурный анализ рассматриваемых вариантов выявил несколько общих точечных мутаций, которые, по-видимому, обеспечивают степень уклонения от иммунного ответа и/или повышенную инфекционность. В нескольких сообщениях мутация E484K определена как основной фактор уклонения от иммунного ответа, причем эта мутация идентифицирована в каждом из вариантов B.1.351, B.1.526 и P.1; E484K также была идентифицирована в нескольких подвариантах варианта B.1.1.7 (Wise J, BMJ 2021;372:n359). Другие заслуживающие внимания мутации включают K417N/T и N501Y, которые, по-видимому, действуют совместно в отношении уклонения от некоторых классов антител. Также следует отметить, что мутация N501Y является основным фактором более прочного связывания с ACE2 и, как следствие, предположительно повышенной инфекционности (Zhou et al., Cell 189, 1–14, April 29, 2021). Кроме того, как B.1.1.7, так и P1 имеют общую делецию 11288:9 (Darby A, BMJ 2021;372:n771).

Авторы Wilfredo F. Garcia-Beltran et al. описали детальное сравнение способности различных вариантов Sars-CoV-2 к уклонению от гуморального иммунного ответа (см. "Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity, Cell, 2021, ISSN 0092-8674, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.013>). Сообщается, что вариант B.1.351 наименее эффективно нейтрализуется антисыворотками, полученными против исходного штамма Wuhan-Hu-1, при этом способность к уклонению от иммунного ответа обеспечивается в основном тремя мутациями в рецептор-связывающем домене (RBD): E484K, N501Y и K417N/T. Напротив, сконструированный вариант, содержащий все мутации B.1.351, не относящиеся к RBD (L18F, ΔL242-244, D80A, D215G, D614G и A701V), но не содержащий трех мутаций в RBD, обладал лишь незначительной способностью к уклонению от иммунного ответа.

Значительный и растущий вызов от COVID-19 для общественного здравоохранения создал острую потребность в идентификации и валидации подходящих средств лечения, в частности способов лечения, способных эффективно бороться с появляющимися вариантами SARS-CoV-2. К этому следует добавить необходимость сведения к минимуму и без того огромного и растущего экономического ущерба, наносимого мировой экономике строгим локдауном и мерами социального

дистанцирования, вводимыми многими национальными правительствами в их попытках замедления темпов передачи SARS-CoV-2.

5 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы настоящего изобретения провели предварительный анализ бемцентиниба в системе моделирования бета-коронавирусной инфекции на мышах (вирус гепатита мышей, MHV). MHV использовали для инфицирования в первичных мышинных макрофагах, полученных из костного мозга (BMDM). Как показано на фигуре 2, предварительные результаты демонстрируют, что обработка бемцентинибом снижает коронавирусную нагрузку в клетках через 20 ч после инфицирования.

При этом, вирус-индуцированное образование синцития, характерное для коронавирусов в экспериментах и клинике, было меньшим в обработанных бемцентинибом культурах клеток.

Кроме того, также оценивали BMDM от мышей, у которых отсутствовала активность гена ответа интерферона 1 типа ISG15, кодирующего убиквитин-подобный белок с мощной противовирусной активностью. ISG15 является одним из нескольких ИФН-стимулируемых генов, экспрессия которых, как было показано, повышается при обработке бемцентинибом (неопубликованные результаты авторов настоящего изобретения). Ингибирующее действие бемцентиниба на вирусную инфекцию было более вариабельным и в целом меньшим в BMDM от мышей с нокаутом гена ISG15 и от линии мышей, несущих неактивную ISG15-деконъюгазу (USP18C61A/C61A; Zhang Y et al. 2019, Nat Commun. 10:5383), что согласуется с предложенными опосредованными AXL механизмами, которые представлены на фигуре 1. Эти результаты указывают на то, что бемцентиниб обладает потенциалом для лечения и/или предотвращения инфекции SARS-CoV-2.

Недавние результаты подчеркивают, что SARS-CoV-2 демонстрирует значительный уровень проникновения в клетки независимо от белка ACE2 человека, описанного рецептора спайкового белка SARS-CoV-2 (Hoffmann M et al. 2020, Cell. 181, pp.1 – 10; <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>). Этот расширенный тропизм SARS-CoV-2, вероятно, включает фосфатидилсерин (ФС)-зависимый захват вируса и нацелен на важнейшие популяции иммунных клеток (например, макрофаги, дендритные клетки), которые продуцируют ИФН и мобилизуют противовирусный иммунитет (фигура 1).

Значительное замедление передачи сигнала ИФН характерно для патогенных бета-коронавирусов человека и коррелирует с тяжестью заболевания в моделях на животных, что позволяет предположить, что раннее вмешательство с применением ИФН-активирующего лечения будет обеспечивать оптимальный терапевтический эффект (Channappanavar et al. 2016, Cell 19:181).

Исходя из этих наблюдений, авторы настоящего изобретения пришли к выводу, что ингибирование активности киназы AXL будет ослаблять патогенез SARS-CoV-2 как

путем ограничения захвата вируса, так и путем стимулирования противовирусного иммунитета. В частности, бемцетиниб дает немедленную надежду в популяциях из группы риска (пожилые люди или лица с сопутствующими заболеваниями, как правило, находящиеся на защитной самоизоляции) и в популяциях с ранней инфекцией.

5 Применение бемцетиниба в этих популяциях обеспечивает возможность исследования безопасного, эффективного, легко вводимого ингибитора рецептора AXL для профилактики и раннего вмешательства в протекание инфекции SARS-CoV-2.

Соответственно, в первом аспекте настоящего раскрытия предложен способ лечения вирусной инфекции у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества ингибитора активности или экспрессии AXL (AXLi).

10

Также предложен способ предотвращения или уменьшения передачи вирусной инфекции, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора активности или экспрессии AXL (AXLi).

15

Предпочтительно вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию. Например, в некоторых случаях вирусная инфекция представляет собой альфа-летовирусную инфекцию. В других случаях вирусная инфекция представляет собой ортокоронавирусную инфекцию, такую как альфа-коронавирусная инфекция, бета-коронавирусная инфекция, гамма-коронавирусная инфекция или дельта-коронавирусная инфекция.

20

В предпочтительных вариантах реализации вирусная инфекция представляет собой бета-коронавирусную инфекцию, особенно предпочтительно инфекцию вируса линии В. Например, в некоторых вариантах реализации вирусная инфекция представляет собой инфекцию SARS-CoV. Наиболее предпочтительно вирусная инфекция представляет собой инфекцию SARS-CoV-2.

25

В других вариантах реализации вирусная инфекция представляет собой инфекцию бета-коронавируса линии С. В некоторых вариантах реализации вирусная инфекция представляет собой инфекцию MERS-CoV.

30

В некоторых вариантах реализации AXLi вводят в комбинации со вторым противовирусным агентом. AXLi может быть введен до или после второго противовирусного агента или одновременно с ним. В некоторых случаях второй противовирусный агент выбран из группы, состоящей из: ингибитора протеазы, ингибитора хеликазы и ингибитора проникновения в клетку. В некоторых случаях второй противовирусный агент представляет собой ремдесивир.

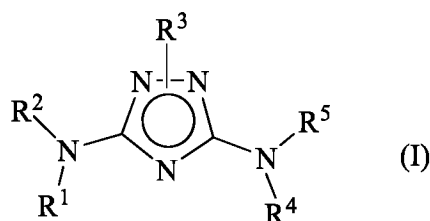
35

В некоторых вариантах реализации AXLi вводят в комбинации с противовоспалительным агентом. Противовоспалительный агент может представлять собой кортикостероид или глюкокортикоидный стероид, такой как дексаметазон.

40

В некоторых вариантах реализации AXLi вводят в комбинации с иммуносупрессорным агентом. Иммуносупрессорный агент может представлять собой антагонист ИЛ-6, такой как тоцилизумаб.

- 5 В предпочтительных вариантах реализации субъект представляет собой человека. В некоторых случаях субъект имеет, подозревается на присутствие или имеет высокий риск присутствия вирусной инфекции. В некоторых вариантах реализации субъект является медицинским работником.
- 10 В некоторых вариантах реализации субъект имеет риск развития тяжелых симптомов в случае заражения вирусной инфекцией. В некоторых случаях субъект имеет одно или более сопутствующих заболеваний, выбранных из: заболевания дыхательной системы, сердечно-сосудистого заболевания, диабета, гипертонии, рака или подавленной функции иммунной системы.
- 15 В некоторых вариантах реализации возраст субъекта составляет по меньшей мере 60 лет, например, по меньшей мере 70 или по меньшей мере 80 лет. В некоторых случаях субъект является субъектом мужского пола.
- 20 AXLi может представлять собой соединение формулы (I), как описано более подробно в тексте настоящего документа.



- 25 В предпочтительных вариантах реализации AXLi представляет собой бемцентиниб. AXLi также может представлять собой антитело; например, антитело, содержащее 6 CDR, имеющих последовательности SEQ ID NO. 1-6, или 6 CDR, имеющих последовательности SEQ ID NO. 7-12.

30

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Авторы настоящего изобретения провели предварительный анализ бемцентиниба в системе моделирования коронавирусной инфекции, где положительные признаки
- 35 эффективности бемцентиниба согласуются с первоначальными сообщениями о легкой инфекции Sars-CoV-2 у получавшего бемцентиниб субъекта-человека. На основании этих экспериментальных наблюдений, используя свои знания о биологии AXL и действии бемцентиниба, авторы настоящего изобретения заключили, что ингибирование активности киназы AXL будет ослаблять патогенез SARS-CoV-2 у людей
- 40 как путем ограничения захвата вируса, так и путем стимулирования противовирусного иммунитета.

Соответственно, в первом аспекте настоящего раскрытия предложен способ лечения вирусной инфекции у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества ингибитора активности или экспрессии AXL (AXLi).

AXL

Все протеинкиназы, которые были идентифицированы к настоящему времени в геноме человека, имеют общий высококонсервативный каталитический домен, состоящий из примерно 300 аминокислот. Этот домен уложен в виде двудольной структуры, в которой расположены АТФ-связывающий и каталитический сайты. Сложность регуляции протеинкиназы допускает множество возможных механизмов ингибирования, включая конкуренцию с активирующими лигандами, модулирование с помощью положительных и отрицательных регуляторов, влияние на димеризацию белка и аллостерическое или конкурентное ингибирование в субстратсвязывающем или АТФ-связывающем сайтах.

AXL (также известная как UFO, ARK и Tyro7; номера доступа нуклеотидных последовательностей NM_021913 и NM_001699; номера доступа белковых последовательностей NP_068713 и NP_001690) представляет собой рецепторную протеинтирозинкиназу (RTK), которая содержит С-концевой внеклеточный лигандсвязывающий домен и N-концевую цитоплазматическую область, содержащую каталитический домен. Внеклеточный домен AXL имеет уникальную структуру, которая объединяет повторы иммуноглобулина и фибронектина III типа и напоминает структуру молекул адгезии нервных клеток. AXL и два близких ей родственных белка, Mer/Nyk и Sky (Tyro3/Rse/Dtk), в совокупности известные как семейство «ТАМ» или Tyro3 киназ RTK, связываются и в различной степени стимулируются одним и тем же лигандом, GAS6 (продуктом гена блокировки роста-6), секретлируемым белком с массой ~76 кДа, имеющим значительную гомологию с регулятором каскада коагуляции, белком S. В дополнение к связыванию с лигандами было показано, что внеклеточный домен AXL вступает в гомофильные взаимодействия, которые опосредуют агрегацию клеток, что позволяет предположить, что одной из важных функций AXL может являться опосредование межклеточной адгезии.

AXL преимущественно экспрессируется в сосудистой сети как в эндотелиальных клетках (EC), так и в сосудистых гладкомышечных клетках (VSMC) и в клетках миелоидного происхождения, а также обнаруживается в эпителиальных клетках молочной железы, хондроцитах, клетках Сертоли и нейронах. Некоторые функции, включая защиту от апоптоза, вызванного сывороточным голоданием, действием ФНО- α или вирусного белка E1A, а также миграцию и дифференцировку клеток, были отнесены к передаче сигнала AXL в культуре клеток. Однако у мышей AXL^{-/-} нет выраженного развивающегося фенотипа, и физиологическая функция AXL *in vivo* в литературе полностью не установлена.

Патология AXL

Избыточная экспрессия AXL и/или ее лиганда также была описана для широкого спектра типов солидных опухолей, включая, но не ограничиваясь ими, карциному молочной железы, почки, эндометрия, яичника, щитовидной железы, немелкоклеточную карциному легкого и увеальную меланому, а также при миелоидных лейкозах. Кроме того, она обладает трансформирующей активностью в клетках NIH3T3 и 32D. Было продемонстрировано, что снижение экспрессии AXL в опухолевых клетках блокирует рост солидных новообразований человека в модели ксенотрансплантата карциномы молочной железы MDA-MB-231 *in vivo*. В совокупности эти данные позволяют предположить, что передача сигнала AXL может независимо регулировать ангиогенез в ЕС и рост опухоли и, таким образом, AXL представляет новый класс мишеней для разработки противоопухолевой терапии.

Экспрессия белков AXL и GAS6 повышена при различных других болезненных состояниях, включая эндометриоз, сосудистое повреждение и заболевание почек, и передача сигнала AXL функционально связана с последними двумя состояниями. Сигнальный путь AXL-GAS6 усиливает ответные реакции тромбоцитов и участвует в образовании тромбов. Таким образом, AXL потенциально может представлять терапевтическую мишень для ряда различных патологических состояний, включая солидные опухоли, включая, но не ограничиваясь ими, карциному молочной железы, почки, эндометрия, яичника, щитовидной железы, немелкоклеточную карциному легкого и увеальную меланому; опухоли жидких тканей, включая, но не ограничиваясь ими, лейкозы (в частности, миелоидные лейкозы) и лимфомы; эндометриоз, сосудистое заболевание/повреждение (включая, но не ограничиваясь ими, рестеноз, атеросклероз и тромбоз), псориаз; нарушение зрения вследствие макулярной дегенерации; диабетическую ретинопатию и ретинопатию недоношенных; заболевание почек (включая, но не ограничиваясь ими, гломерулонефрит, диабетическую нефропатию и отторжение почечного трансплантата), ревматоидный артрит; остеопороз, остеоартрит и катаракту.

Семейство рецепторов TAM при вирусной инфекции

Семейство рецепторов TAM, представителем которого является AXL, участвует в стимулировании инфекционного процесса, вызываемого рядом оболочечных вирусов, включая покс-, ретро-, флави-, арена-, фило- и альфа-вирусы (Shimojima M et al. 2006, J Virol. 80:10109 // Brindley MA et al. 2011, Virology 415:83 // Meertens L et al. 2012, Cell Host & Microbe, 12:544 // Dowall SD et al. 2016, Viruses, 8:27 // Meertens L et al. 2017, Cell Rep 18:324). В этих случаях полагают, что активность TAM усиливает вирусную инфекцию посредством двух механизмов: 1) увеличения проникновения вируса посредством «апоптотической мимикрии»; и 2) подавления противовирусных ответов интерферона (ИФН) I типа (см. фигуру 1).

Считается, что активность TAM важна для клиренса апоптотических клеток (эффероцитоза) макрофагами (Lemke G. 2019, Nature Reviews Immunology, 19: 539), процесса, часто используемого оболочечными вирусами для расширения тропизма и

увеличения проникновения вируса. Эта мимикрия включает не прямое взаимодействие рецептора TAM с вирусом, а скорее взаимодействие между рецептором TAM и вирионами, опсонизированными лигандом TAM (Meertens et al., 2012, там же); как правило, *in vivo* этот лиганд представляет собой белок S, поскольку он присутствует в концентрации ~300 нМ в кровотоке позвоночных, но сходная система была установлена для AXL и ее лиганда, Gas6 (Bhattacharyya S et al. 2013; Cell Host Microbe 14:136).

Сообщалось, что связывание вирусной частицы с GAS6-AXL активирует передачу сигнала через домен тирозинкиназы AXL с подавлением передачи сигнала интерферона (ИФН) I типа и, таким образом, способствует репликации вируса (Bhattacharyya 2013, там же // Meertens L et al. 2017, Cell Rep 18:324). В соответствии с этими сведениями, модулирование врожденных иммунных ответов посредством AXL, в частности вирус-индуцированных ответов ИФН с участием SOCS1/3, было связано с повышением репликации вируса в инфицированных клетках и снижением противовирусной защиты соседних клеток как при гепатите В, так и при вирусе Зика (Huang MT et al. 2015, Eur. J. Immunol. 45:1696 // Chen J et al. 2018, Nat Microbiol 3:302 // Strange DP et al. 2019, mBio 10:e01372). Снижение активности рецептора AXL облегчает тяжелый патогенез при вирусе Зика и уменьшает апоптоз в микроглии, что позволяет предположить возможную роль ингибиторов AXL в качестве терапевтических средств при лихорадке Зика (Hastings et al. 2019, iScience 13:339).

Терапевтическое ингибирование рецептора AXL облегчало легочную патологию, возникающую вследствие первичной вирусной инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (RSV) и вирусом гриппа H1N1. В частности, при первичной инфекции респираторно-синцитиального вируса (RSV) ингибирование AXL приводило к увеличению числа ИФН-γ-продуцирующих Т-клеток и NK-клеток, подавлению репликации RSV и в целом снижению уровней ИЛ-4 и ИЛ-13 в легких. В отношении H1N1 у мышей, ингибирование AXL приводило к уменьшению летального эффекта от воспаления при внутрилегочной инфекции, подавлению инфильтрации нейтрофилами и увеличению числа ИФН-β-продуцирующих макрофагов и дендритных клеток (Shibata T et al. 2014, J Immunology, 192: 3569).

Наконец, ингибитор AXL бемцентиниб был одним из шестидесяти соединений, подвергнутых оценке Службой общественного здравоохранения Англии в качестве экспериментальной терапии для вируса Эбола с использованием 4 уровня мер предосторожности для обеспечения биологической безопасности в Портон-Дауне. Бемцентиниб являлся одним из всего лишь двух соединений, которые продемонстрировали некоторый защитный/терапевтический эффект против инфекции Эбола в моделях на животных (Dowall SD et al. 2016, Viruses 2016, 8:27).

Ингибиторы AXL

Ввиду роли, которую AXL играет в многочисленных патологических состояниях, развитие безопасных и эффективных ингибиторов AXL в последние годы вызывают большой интерес. Различные группы ингибиторов AXL обсуждаются, среди прочего, в

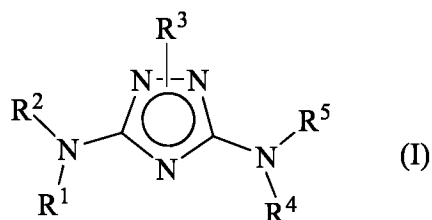
US20070213375, US 20080153815, US20080188454, US20080176847, US20080188455, US20080182862, US20080188474, US20080117789, US20090111816, WO2007/0030680, WO2008/045978, WO2008/083353, WO2008/0083357, WO2008/083354, WO2008/083356, WO2008/080134, WO2009/054864 и WO/2008/083367.

5

Низкомолекулярные ингибиторы AXL

Общая формула

В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL представляет собой соединение формулы (I):



10

где:

R¹, R⁴ и R⁵ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, арила, аралкила, -C(O)R⁸, -C(O)N(R⁶)R⁷ и -C(=NR⁶)N(R⁶)R⁷;

15

R² и R³ каждый независимо представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного

20

гетероциклила, -R⁹-OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-O-R¹⁰-OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-CN, -R⁹-O-R¹⁰-C(O)OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁹-O-R¹⁰-S(O)_pR⁸ (где p равен 0, 1 или 2), -R⁹-O-R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R⁹-O-R¹⁰-C(NR¹¹)N(R¹¹)H, -R⁹-OC(O)-R⁸, -R⁹-N(R⁶)R⁷, -R⁹-C(O)R⁸, -R⁹-C(O)OR⁸, -R⁹-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁹-N(R⁶)C(O)OR⁸, -R⁹-N(R⁶)C(O)R⁸, -R⁹-N(R⁶)S(O)_tR⁸ (где t равен 1 или 2), -R⁹-S(O)_tOR⁸ (где t равен 1 или 2), -R⁹-S(O)_pR⁸ (где p равен 0, 1 или 2) и -R⁹-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (где t равен 1 или 2);

25

или R² представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 атомов в кольце, как описано выше, и R³ выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно

30

35

40

замещенного

гетероарилалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2);

или R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 атомов в кольце, как описано выше, и R^2 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более

заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного

циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного

гетероарилалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2);

каждый R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, гидроксилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного

аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного

гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного гетероарилалкинила, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ и $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, или любой R^6 и R^7 , вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероарил или необязательно замещенный *N*-гетероциклил;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного

5 замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила и необязательно замещенного гетероарилалкинила;

10 каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи, необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи, необязательно замещенной прямой или разветвленной алкениленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиниленовой цепи;

15 каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи, необязательно замещенной прямой или разветвленной алкениленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиниленовой цепи;

20 каждый R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и $-OR^8$;

25 каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ и $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, или два R^{12} вместе с общим азотом, к которому они оба

30 присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил;

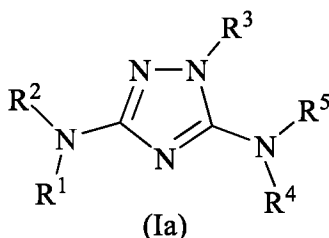
35 каждый R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи, необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкениленовой цепи; и

каждый R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкениленовой цепи;

в виде выделенного стереоизомера или его смеси, или в виде таутомера или его смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, или *N*-оксида.

Некоторые варианты реализации настоящего изобретения

40 В некоторых вариантах реализации применения настоящего изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia):



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как описано выше для соединений формулы (I), в виде выделенного стереоизомера или его смеси, или в виде таутомера или его смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, или N-оксида.

5

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, R^2 и R^3 каждый независимо представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного

10

гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-CN$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2), $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2); и R^1 , R^4 , R^5 , каждый R^6 , каждый R^7 , каждый R^8 , каждый R^9 , каждый R^{10} , каждый R^{11} и R^{12} являются такими, как описано выше для соединений формулы (Ia).

15

20

Другой вариант реализации представляет собой применение, где в соединении формулы (Ia), как указано выше:

R^1 , R^4 и R^5 каждый представляет собой водород;

25

каждый R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ и $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, или любой R^6 и R^7 , вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероарил или необязательно замещенный *N*-гетероциклил;

30

35

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила;

40

каждый R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи;

каждый R¹⁰ представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и

- 5 каждый R¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и -OR⁸.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

- 10 R² и R³ каждый независимо представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5H-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-с]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-
15 дибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-
20 тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ила, каждый из которых
25 необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного
30 гетероциклила, -R⁹-OR⁸, -R⁹-OC(O)-R⁸, -R⁹-N(R⁶)R⁷, -R⁹-C(O)R⁸, -R⁹-C(O)OR⁸, -R⁹-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁹-N(R⁶)C(O)OR¹², -R⁹-N(R⁶)C(O)R⁸, -R⁹-N(R⁶)S(O)_tR⁸ (где *t* равен 1 или 2), -R⁹-S(O)_tOR⁸ (где *t* равен 1 или 2), -R⁹-S(O)_pR⁸ (где *p* равен 0, 1 или 2) и -R⁹-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (где *t* равен 1 или 2).

- 35 В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) представляет собой 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(5',5'-диметил-6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамин.

- 40 В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, R² представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного
45 циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного

аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-CN$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2), $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2); R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного гетероарилалкинила, необязательно замещенного гетероариалалкила, необязательно замещенного гетероариалалкенила, необязательно замещенного гетероариалалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2); и R^1 , R^4 , R^5 , каждый R^6 , каждый R^7 , каждый R^8 , каждый R^9 , каждый R^{10} , каждый R^{11} , каждый R^{12} , каждый R^{13} и каждый R^{14} являются такими, как описано выше для соединений формулы (Ia).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

R^1 , R^4 и R^5 каждый представляет собой водород;
каждый R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ и $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, или любой R^6 и R^7 , вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероарил или необязательно замещенный *N*-гетероциклил;
каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно

замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи;

5 каждый R^{10} представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную алкиленовую цепь;

каждый R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и $-OR^8$;

10 каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенный гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{12} вместе с общим азотом, к которому они
15 оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил;

каждый R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи; и

20 каждый R^{14} представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную алкиленовую цепь.

Другой вариант реализации представляет собой применение, где в соединении формулы (Ia), как указано выше:

R^1 , R^4 и R^5 каждый представляет собой водород;

25 R^2 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дибензо[*b*,*f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5*H*-
30 бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-
35 бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ила, каждый из которых
40 необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)R^8$ (где *t* равен 1 или
45

2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2);

каждый R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксипалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ и $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, или любой R^6 и R^7 , вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероарил или необязательно замещенный *N*-гетероциклил;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи;

каждый R^{10} представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную алкиленовую цепь;

каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{12} вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил;

каждый R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи; и

каждый R^{14} представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную алкиленовую цепь.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

R^2 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-

- тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где *p* равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где *t* равен 1 или 2); и R^3 представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, 4,5-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2(3*H*)-он-8-ила, бензо[*d*]имидазолила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*d*]азепин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*c*]азепин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила, 2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-7-ила, 3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[*d*]оксазол-5-ила, 3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ила, бензо[*b*]тиофенила, тиено[3,2-*d*]пиримидинила и 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*b*]пиридин-3-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенный аралкенила, необязательно замещенный циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где *p* равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где *t* равен 1 или 2).
- В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:
 1-(6,7-диметокси-хиназолин-4-ил)-*N*³-(5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*³-(5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*³-(5,6,8,9-

5 тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и

1-(2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*³-(5',5'-диметил-6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

- 10 В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, R² выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно
- 15 замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно
- 20 замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного
- 25 гетероарилалкинила, -R¹³-OR¹², -R¹³-OC(O)-R¹², -R¹³-O-R¹⁴-N(R¹²)₂, -R¹³-N(R¹²)-R¹⁴-N(R¹²)₂, -R¹³-N(R¹²)₂, -R¹³-C(O)R¹², -R¹³-C(O)OR¹², -R¹³-C(O)N(R¹²)₂, -R¹³-C(O)N(R¹²)-R¹⁴-N(R¹²)R¹³, -R¹³-C(O)N(R¹²)-R¹⁴-OR¹², -R¹³-N(R¹²)C(O)OR¹², -R¹³-N(R¹²)C(O)R¹², -R¹³-N(R¹²)S(O)_tR¹² (где *t* равен 1 или 2), -R¹³-S(O)_tOR¹² (где *t* равен 1 или 2), -R¹³-S(O)_pR¹² (где *p* равен 0, 1 или 2) и -R¹³-S(O)_tN(R¹²)₂ (где *t* равен 1 или 2); R³ представляет собой полициклический
- 30 гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного
- 35 замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -R⁹-OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-O-R¹⁰-OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-CN, -R⁹-O-R¹⁰-C(O)OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁹-O-R¹⁰-S(O)_pR⁸ (где *p* равен 0, 1 или 2), -R⁹-O-R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R⁹-O-R¹⁰-C(NR¹¹)N(R¹¹)H, -R⁹-OC(O)-R⁸, -R⁹-N(R⁶)R⁷, -R⁹-C(O)R⁸, -R⁹-C(O)OR⁸, -R⁹-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁹-N(R⁶)C(O)OR¹², -R⁹-N(R⁶)C(O)R⁸, -R⁹-N(R⁶)S(O)_tR⁸ (где
- 40 *t* равен 1 или 2), -R⁹-S(O)_tOR⁸ (где *t* равен 1 или 2), -R⁹-S(O)_pR⁸ (где *p* равен 0, 1 или 2) и -R⁹-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (где *t* равен 1 или 2); и R¹, R⁴, R⁵, каждый R⁶, каждый R⁷, каждый R⁸, каждый R⁹, каждый R¹⁰, каждый R¹¹, каждый R¹², каждый R¹³ и каждый R¹⁴ являются такими, как описано выше для соединений формулы (I).

45 В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

R¹, R⁴ и R⁵ каждый независимо представляет собой водород;

каждый R⁶ и R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, -R¹⁰-OR⁸, -R¹⁰-CN, -R¹⁰-NO₂, -R¹⁰-N(R⁸)₂, -R¹⁰-C(O)OR⁸ и -R¹⁰-C(O)N(R⁸)₂, или любой R⁶ и R⁷, вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероарил или необязательно замещенный *N*-гетероциклил;

каждый R⁸ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила;

каждый R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи;

каждый R¹⁰ представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную алкиленовую цепь;

каждый R¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и -OR⁸;

каждый R¹² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, -R¹⁰-OR⁸, -R¹⁰-CN, -R¹⁰-NO₂, -R¹⁰-N(R⁸)₂, -R¹⁰-C(O)OR⁸ и -R¹⁰-C(O)N(R⁸)₂, или два R¹² вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил;

каждый R¹³ независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи; и

каждый R¹⁴ представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную алкиленовую цепь.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

R² представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно

замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного

гетероарилалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2).

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (Ia), как указано выше:

R^2 представляет собой арил, выбранный из группы, состоящей из фенила и 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного

гетероарилалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2); и

R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5H-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-с]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дibenzo[b,f][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[b]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-

3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где *p* равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где *t* равен 1 или 2).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше: R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где *p* равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где *t* равен 1 или 2).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше: R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, галогена, галогеналкила, циано, и необязательно замещенного гетероциклила, где необязательно замещенный гетероциклил выбран из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, азепанила, декагидропиперазино[1,2-*a*]азепинила, октагидропирроло[3,4-*c*]пирролила, азабицикло[3.2.1]октила, октагидропирроло[3,4-*b*]пирролила, октагидропирроло[3,2-*c*]пиридинила, 2,7-дiazаспиро[4,4]нонанила и азетидинила; каждый из которых независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-R^9-OR^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^7$, алкила, галогена, галогеналкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила;

R³ выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5H-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-b]пиридин-2-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила и 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-3-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, арила, галогена и -R⁹-OR⁸.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (Ia), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:

N³-(4-(4-циклогексанилпиперазин-1-ил)фенил)-1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-метил-3-фенилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-пиперидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-индолин-2-он-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(4-циклопентил-2-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-цианофенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(3-(диэтиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(4-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-9-метоксибензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)piperdin-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-10-фторбензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)piperdin-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-10-фторбензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-(циклогексил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5H-9-метоксибензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-(циклогексил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(1-пропиллоктагидро-1*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-(*N*-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-(трет-бутилоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-аминопиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-(5-циклогексиллоктагидропирроло[3,4-с]пирролил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(метилпиперидин-4-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-метил-4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-циклопентилпиперазинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-*N*-метилпиперидин-4-илпиперазинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(7-метил-2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(*N*-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-илазетидинул)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-метил-4-(4-(*N*-метилпиперазин-4-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-((*S*)-3-(пирролидин-1-илметил)пирролидинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-(пирролидинилметил)пиперидинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-((4*aR*,8*aS*)-декагидроизохинолин-2-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(октагидро-1*H*-пиридо[1,2-а]пиазин-2-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-(5-метилоктагидропирроло[3,4-с]пирролил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 45

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(октагидропирроло[3,4-с]пирролил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-9-хлор-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-9-хлор-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-(*N*-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-иодфенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(3-(3*R*)-диметиламинопирролидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил)-*N*³-(3-метил-4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(4-фенил-6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-циклогексилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(4-фенил-6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ил)-*N*³-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(1-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-пиперидин-4-илфенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(1-циклопропилметилпиперидин-4-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(1-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-пиперидин-4-илфенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(4-фенил-6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина и
- 40 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

R² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, алкила, гетероциклического алкила, -R¹³-OR¹², -R¹³-O-R¹⁴-N(R¹²)₂, -R¹³-N(R¹²)-R¹⁴-N(R¹²)₂, -R¹³-N(R¹²)₂, -R¹³-C(O)R¹², -R¹³-C(O)N(R¹²)₂, и -R¹³-N(R¹²)C(O)R¹²;

- 5 R³ выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила и 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-3-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, арила, галогена и -R⁹-OR⁸.
- 10 В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(4-
- 15 (циклопентил)пиперазин-1-илкарбонил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-((2-пирролидин-1-илэтил)аминокарбонил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(2,2,6,6-
- 20 тетрамethylпиперидин-1-ил)этокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-((2-
- (диметиламино)этил)аминокарбонил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-((2-
- (метокси)этил)аминокарбонил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-((2-(пирролидин-1-
- 25 ил)этил)аминокарбонил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-((4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)карбонил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-хлор-4-(2-
- (пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(2-
- (пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-10-фторбензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(2-
- (пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-9-метоксибензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-
- 35 (2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(2-(N-
- метилциклопентиламино)этокси)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(N-
- метилпиперидин-4-ил-N-метиламино)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-((N-бутил-N-
- ацетиламино)метил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(4-(4-
- метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(4-(пиперидин-1-ил)пиперидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(пиперидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(пирролидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(3-диметиламинопирролидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(3-диэтиламинопирролидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(4-метилпиперазин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(4-изопропилпиперазин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(4-циклопентилпиперазин-1-илпроп-1-енил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(морфолин-4-илпроп-1-енил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(1-метилпиперидин-3-ил-окси)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

- 25 R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, галогена, галогеналкила, циано, и необязательно замещенного гетероциклила, где необязательно замещенный гетероциклил выбран из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, азепанила, декагидропиразио[1,2-а]азепинила,
 30 октагидропирроло[3,4-с]пирролила, азабицикло[3.2.1]октила, октагидропирроло[3,4-*b*]пирролила, октагидропирроло[3,2-с]пиридинила, 2,7-дiazаспиро[4,4]нонанила и азетидинила; каждый из которых независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей
 35 из $-R^9-OR^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)OR^6$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^7$, алкила, галогена, галогеналкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила; и
 40 R^3 выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиримидин-4-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиримидин-2-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, арила, галогена и $-R^9-OR^8$.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*³-(4-(4-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ил)-*N*³-(4-(*N*-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-циклогексилпиперазинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ил)-*N*³-(4-(4-(2*S*)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-пиперазинилфенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

*R*² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, алкила, гетероциклилалкенила, -*R*¹³-OR¹², -*R*¹³-O-*R*¹⁴-N(*R*¹²)₂, -*R*¹³-N(*R*¹²)-*R*¹⁴-N(*R*¹²)₂, -*R*¹³-N(*R*¹²)₂, -*R*¹³-C(O)*R*¹², -*R*¹³-C(O)N(*R*¹²)₂, и -*R*¹³-N(*R*¹²)C(O)*R*¹²; и
*R*³ выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, арила, галогена и -*R*⁹-OR⁸.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*³-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

*R*² представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, галогена, галогеналкила, циано, и необязательно замещенного гетероциклила, где необязательно замещенный гетероциклил выбран из группы, состоящей из пиперидинила, пиперазинила, пирролидинила, азепанила, декагидропиразиано[1,2-*a*]азепинила, октагидропирроло[3,4-*c*]пирролила, азабицикло[3.2.1]октила, октагидропирроло[3,4-*b*]пирролила, октагидропирроло[3,2-*c*]пиридинила, 2,7-дiazаспиро[4,4]нонанила и азетидинила; каждый из которых независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из -*R*⁹-OR⁸, -*R*⁹-N(*R*⁶)*R*⁷, -*R*⁹-C(O)OR⁶, -*R*⁹-C(O)N(*R*⁶)*R*⁷, -*R*⁹-N(*R*⁶)C(O)*R*⁷, -*R*⁹-N(*R*⁶)C(O)O*R*⁷, алкила, галогена, галогеналкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного

гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила; и R^3 выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, арила, галогена и $-R^9-OR^8$.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(7-метил-6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(4-(N-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(7-метил-6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(3-фтор-4-(4-циклогексилпиперазинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-((Z)-дибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ил)- N^3 -(4-(4-N-метилпиперазинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-((Z)-дибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ил)- N^3 -(3-фтор-4-(4-диэтиламинопиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(3-фтор-4-(4-(пирролидинилметил)пиперидинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(3-фтор-4-((4*aR*,8*aS*)-декагидроизохинолин-2-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(3-фтор-4-(октагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-2-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, алкила, гетероциклилалкенила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, и $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$; и

R^3 выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного

аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(7-метил-6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(3-фтор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
1-((Z)-дibenzo[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ил)- N^3 -(4-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

R^2 представляет собой фенил необязательно замещен заместителем, выбранным из группы, состоящей из необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероариалалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила и 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2)

каждый R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксипалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероариалалкила, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ и $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, или любой R^6 и R^7 , вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероарил или необязательно замещенный *N*-гетероциклил;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероариалалкила;

каждый R⁹ независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи;

каждый R¹⁰ представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и

- 5 R¹² независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, алкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила.
- 10

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:

- 15 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-((5-фториндолин-2-он-3-ил)метил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-((4-пирролидин-1-илпиперидинил)метил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-((4-циклопентилпиперазинил)метил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-((4-изопропилпиперазинил)метил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(изоиндолин-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина.
- 25

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

R¹, R⁴ и R⁵ каждый независимо представляет собой водород;

- 30 R² представляет собой 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, -R¹³-OR¹², -R¹³-OC(O)-R¹², -R¹³-O-R¹⁴-N(R¹²)₂, -R¹³-N(R¹²)-R¹⁴-N(R¹²)₂, -R¹³-N(R¹²)₂, -R¹³-C(O)R¹², -R¹³-C(O)OR¹², -R¹³-C(O)N(R¹²)₂, -R¹³-C(O)N(R¹²)-R¹⁴-N(R¹²)R¹³, -R¹³-C(O)N(R¹²)-R¹⁴-OR¹², -R¹³-N(R¹²)C(O)OR¹², -R¹³-N(R¹²)C(O)R¹², -R¹³-N(R¹²)S(O)_tR¹² (где t равен 1 или 2), -R¹³-S(O)_tOR¹² (где t равен 1 или 2), -R¹³-S(O)_pR¹² (где p равен 0, 1 или 2) и -R¹³-S(O)_tN(R¹²)₂ (где t равен 1 или 2); и
- 35
- 40

R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где *p* равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где *t* равен 1 или 2); и каждый R^6 , каждый R^7 , каждый R^8 , каждый R^9 , каждый R^{12} , каждый R^{13} и каждый R^{14} являются такими, как описано выше для соединений формулы (Ia).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (Ia), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-((бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-((бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7-пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7-азетидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7-(*R*)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-диэтиламино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-циклопентиламино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7-(*S*)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7-(2-(*S*)-метилоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7-(2-(*S*)-карбокси)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(8-диэтиламиноэтил-9-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(3-(*S*)-фторпирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(2-(*S*)-метилпирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(3-(*R*)-гидроксипирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(2-(*R*)-метилпирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-
- 25 3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(3-(*S*)-гидроксипирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(3-(*R*)-фторпирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-
- 30 3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-циклогексиламино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-циклопропиламино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-гидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4-метилпиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(тетрагидрофуран-2-илметил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-циклобутиламино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(циклопропилметил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(2-(диэтиламино)этил)метиламино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4-(пиперидин-1-илметил)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(2-(диметиламино)этил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(карбоксиметил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-
- 25 3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(ацетамидо)-
- 30 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-((2*R*)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4,4-
- 35 дифторпиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-((метоксикарбонилметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-((2*R*)-2-(карбокси)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-
- 45 1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4-(карбокси)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-((карбоксиметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4-(этоксикарбонилметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4-(карбоксиметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-1-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((2-метилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((пропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((1-циклопентилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(2-пропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((3,3-диметилбут-2-ил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((5-хлортиен-2-ил)метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((2-карбоксифенил)метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((3-бромфенил)метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(3-пентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((2,2-диметилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(циклопентилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((циклопентилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(3-метилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 45

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(2-этилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(бут-2-ениламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(бутил(бут-2-енил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-((7*S*)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((метилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и

1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклопента[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(2-бутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

- 5 В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:
R¹, R⁴ и R⁵ каждый независимо представляет собой водород;
R² представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро,
- 10 необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного
- 15 гетероарилалкинила, -R¹³-OR¹², -R¹³-OC(O)-R¹², -R¹³-O-R¹⁴-N(R¹²)₂, -R¹³-N(R¹²)-R¹⁴-N(R¹²)₂, -R¹³-N(R¹²)₂, -R¹³-C(O)R¹², -R¹³-C(O)OR¹², -R¹³-C(O)N(R¹²)₂, -R¹³-C(O)N(R¹²)-R¹⁴-N(R¹²)R¹³, -R¹³-C(O)N(R¹²)-R¹⁴-OR¹², -R¹³-N(R¹²)C(O)OR¹², -R¹³-N(R¹²)C(O)R¹², -R¹³-N(R¹²)S(O)_tR¹² (где t равен 1 или 2), -R¹³-S(O)_tOR¹² (где t равен 1 или 2), -R¹³-S(O)_pR¹² (где p равен 0, 1 или 2) и -R¹³-S(O)_tN(R¹²)₂ (где t равен 1 или 2);
- 25 R³ представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -R⁹-OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-O-R¹⁰-OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-CN, -R⁹-O-R¹⁰-C(O)OR⁸, -R⁹-O-R¹⁰-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁹-O-R¹⁰-S(O)_pR⁸ (где p равен 0, 1 или 2), -R⁹-O-R¹⁰-N(R⁶)R⁷, -R⁹-O-R¹⁰-C(NR¹¹)N(R¹¹)H, -R⁹-OC(O)-R⁸, -R⁹-N(R⁶)R⁷, -R⁹-C(O)R⁸, -R⁹-C(O)OR⁸, -R⁹-C(O)N(R⁶)R⁷, -R⁹-N(R⁶)C(O)OR¹², -R⁹-N(R⁶)C(O)R⁸, -R⁹-N(R⁶)S(O)_tR⁸ (где t равен 1 или 2), -R⁹-S(O)_tOR⁸ (где t равен 1 или 2), -R⁹-S(O)_pR⁸ (где p равен 0, 1 или 2) и -R⁹-S(O)_tN(R⁶)R⁷ (где t равен 1 или 2); и каждый R⁶, каждый R⁷, каждый R⁸, каждый R⁹, каждый R¹², каждый R¹³ и каждый R¹⁴ являются такими, как описано выше для соединений формулы (Ia); и
- 35 каждый R⁶, каждый R⁷, каждый R⁸, каждый R⁹, каждый R¹⁰, каждый R¹¹, каждый R¹², каждый R¹³ и каждый R¹⁴ являются такими, как описано выше для соединений формулы (Ia).
- 40

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

- R² представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридинила, пиридинила, 4,5-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2(3*H*)-он-8-ила, бензо[*d*]имидазолила,
- 45

6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*d*]азепин-3-ила,
6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*c*]азепин-3-ила,
5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила,
1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила, 2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-7-ила,
5 3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[*d*]оксазол-5-ила, 3,4-
дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ила, бензо[*b*]тиофенила и
6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*b*]пиридин-3-ила, каждый из которых необязательно
замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила,
алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо,
10 тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного
аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного
циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно
замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного гетероциклила,
15 необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного
гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно
замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного
гетероарилалкенила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)$
 (R^{12}) , $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-$
20 OR^{12} , $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где *t* равен 1 или
2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где *p* равен 0, 1 или 2)
и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где *t* равен 1 или 2); и
*R*³ представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых
атомов, выбранных из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-
c]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ила,
25 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-
бензо[2,3]азепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, (*Z*)-дibenzo[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-
дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-*c*]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5*H*-
бензо[2,3]оксепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-*c*]пиридазин-5,1'-
циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-
30 [1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-
[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-
[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, 6,7-
дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-
35 тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-
5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-
бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ила, каждый из которых необязательно замещен
одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо,
циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного
циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно
40 замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно
замещенного гетероарила, необязательно замещенного
гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N$
 $(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где *t* равен 1 или
2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где *p* равен 0, 1 или 2)
45 и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где *t* равен 1 или 2).

Другой вариант реализации представляет собой применение, где в соединении формулы (Ia), как указано выше:

R² выбран из группы, состоящей из пиридинила и пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного

гетероарилалкенила, -R¹³-OR¹², -R¹³-OC(O)-R¹², -R¹³-O-R¹⁴-N(R¹²)₂, -R¹³-N(R¹²)₂, -R¹³-C(O)R¹², -R¹³-C(O)OR¹², -R¹³-C(O)N(R¹²)₂, -R¹³-C(O)N(R¹²)-R¹⁴-N(R¹²)R¹³, -R¹³-C(O)N(R¹²)-R¹⁴-OR¹², -R¹³-N(R¹²)C(O)OR¹², -R¹³-N(R¹²)C(O)R¹², -R¹³-N(R¹²)S(O)_tR¹² (где t равен 1 или 2), -R¹³-S(O)_tOR¹² (где t равен 1 или 2), -R¹³-S(O)_pR¹² (где p равен 0, 1 или 2) и -R¹³-S(O)_tN(R¹²)₂ (где t равен 1 или 2).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (Ia), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(4-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(4-циклопентил-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(6-аминопиридин-3-ил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(3-аминофенил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(3-цианофенил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(бензо[d][1,3]диоксол-6-ил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(3-метилсульфонамидилфенил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(2-диэтиламинометил)пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(3-
диэтиламинопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(3-(*N*-
метилпиперазин-4-ил)пиперидин-1-ил)-(Е)-пропенил)пиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-
3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(4-(пирролидин-1-
ил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(3-пиперидин-1-ил-
(Е)-пропенил)пиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(4-
(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-
диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(3-(4-(пирролидин-1-
ил)пиперидин-1-ил)-(Е)-пропенил)пиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(3-пиперидин-1-
ил)-пропанилпиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(3-(4-(пиперидин-1-
ил)пиперидин-1-ил)-(Е)-пропенил)пиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(3-(4-
диметиламинопиперидин-1-ил)-(Е)-пропенил)пиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-
диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(2-(4-пирролидин-1-
ил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(2-(4-(пиперидин-1-
ил)метил)пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-((4-пиперидин-1-
ил)пиперидин-1-ил)карбонил)пиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(2-(4-
циклопропилметилпиперазин-1-ил)пиридин-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(2-(3-(*S*)-метил-4-
циклопропилметилпиперазин-1-ил)пиридин-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше:

*R*¹, *R*⁴ и *R*⁵ каждый независимо представляет собой водород;

- R*² выбран из группы, состоящей из 4,5-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2(3*H*)-он-8-ила,
бензо[*d*]имидазолила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*d*]азепин-3-ила,
6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*c*]азепин-3-ила,
5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила,
1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила, 2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-7-ила,
3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[*d*]оксазол-5-ила, 3,4-
дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ила, бензо[*b*]тиофенила и
6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*b*]пиридин-3-ила, каждый из которых необязательно
замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила,
алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо,
тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного

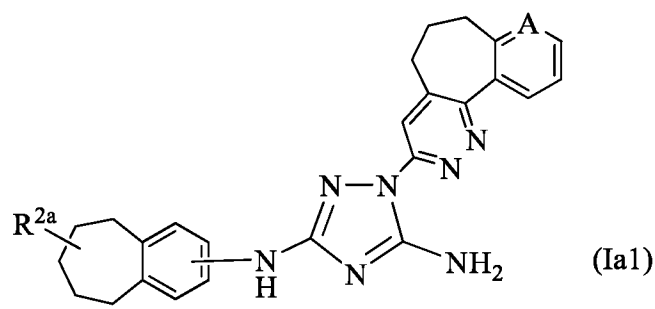
аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2); и R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дibenzo[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5H-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:

- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(4,5-дигидро-1H-бензо[*b*]азепин-2(3H)-он-8-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(2-(диметиламинометил)-1H-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(7-циклопентил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-*d*]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамин, соединение #31, 1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(2,3,4,5-тетрагидробензо[b]оксепин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N³-(2-(пирролидин-1-илметил)бензо[d]оксазол-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(2-диметиламиноэтил)-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил))-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(2-диметиламиноэтил)-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил))-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N³-(2-(1-(4-(2-диметиламино)этил)пиперазин-1-ил)оксометил)бензо[b]тиофен-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-циклопентил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-с]азепин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-((7-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(2-циклопентил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(пирролидин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-циклопентил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-((S)-7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
- 40 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(2-(циклопропилметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, 45 представляет собой соединение формулы (Ia1):



где:

A представляет собой =C(H)- или =N-;

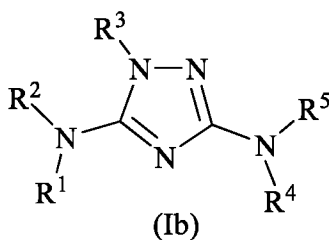
каждый R^{2a} независимо выбран из группы, состоящей из $-N(R^{12a})_2$ и $-N(R^{12a})C(O)R^{12a}$,

- 5 или R^{2a} представляет собой *N*-гетероциклил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена и $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, каждый R^{12a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного
- 10 гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила;

R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила; и

- 15 R^{21} независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи или необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи; в виде выделенного стереоизомера или их смеси, или их фармацевтически приемлемой соли.

- 20 В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib):



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как описано выше для соединений формулы (I), в виде выделенного стереоизомера или его смеси, или в виде таутомера или его смеси,

25 или его фармацевтически приемлемой соли, или N-оксида.

- В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше, R^2 и R^3 каждый независимо представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более
- 30 заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно

замещенного

гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-CN$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2), $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2); и R^1 , R^4 , R^5 , каждый R^6 , каждый R^7 , каждый R^8 , каждый R^9 , каждый R^{10} , каждый R^{11} и R^{12} являются такими, как описано выше в отношении формулы (I).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше:

R^1 , R^4 и R^5 каждый представляет собой водород;

каждый R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксипалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ и $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, или любой R^6 и R^7 , вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероарил или необязательно замещенный *N*-гетероциклил;

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи;

каждый R^{10} представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную алкиленовую цепь; и

каждый R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и $-OR^8$.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше:

R^2 и R^3 каждый независимо представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дибензо[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-

тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где *p* равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где *t* равен 1 или 2).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше, представляет собой 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'[1,3]диоксолан]-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамин.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше:

R^2 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного гетероарилалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где *p* равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где *t* равен 1 или 2); и

R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного

циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-CN$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2), $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2).

- 10 В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше:
 R^1 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород;
каждый R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ и $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, или любой R^6 и R^7 , вместе с общим азотом, к которому они оба
15 присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероарил или необязательно замещенный *N*-гетероциклил;
каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила;
25 каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи;
каждый R^{10} представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную алкиленовую цепь;
каждый R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и $-OR^8$;
каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{12} вместе с общим азотом, к которому они
40 оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил;
каждый R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи; и
каждый R^{14} представляет собой необязательно замещенную прямую или
45 разветвленную алкиленовую цепь.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше:

R^2 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного

гетероарилалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2); и

R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-CN$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2), $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше:

R^1 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород;

R^2 представляет собой арил, выбранный из группы, состоящей из фенила и 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного

гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного

- 5 гетероарилалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2); и
- 10 R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-дibenzo[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-
- 15 дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, 6,7-
- 20 дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ила, каждый из которых необязательно замещен
- 25 одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного
- 30 гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2).
- 35 В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше: R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила,
- 40 необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного
- 45 замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного

гетероарилалкенила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(3-фтор-4-(4-(индолин-2-он-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(3-фтор-4-(4-(морфолин-4-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(7-метил-6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(4-(*N*-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(4-((5-фториндолин-2-он-3-ил)метил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(4-((4-пирролидин-1-илпиперидинил)метил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(4-((4-циклопентилпиперазинил)метил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(4-((4-изопропилпиперазинил)метил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(3-фтор-4-(4-*N*-метилпиперид-4-илпиперазинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(3-фтор-4-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4,4]нонан-2-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-илазетидинул)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(3-метил-4-(4-(*N*-метилпиперазин-4-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(3-фтор-4-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше:

R^1 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород;

R^2 представляет собой 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного

гетероарилалкенила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2); и

R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, выбранных из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, (*Z*)-дibenzo[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-*c*]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]оксепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-*c*]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (Ib), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-1-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-((7*S*)-7-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(7-

5 ((бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(7-(*S*)-пирролидин-1-ил-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

10 В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше:

*R*¹, *R*⁴ и *R*⁵ каждый независимо представляет собой водород;

*R*² представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро,

15 необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного

25 гетероарилалкинила, -*R*¹³-OR¹², -*R*¹³-OC(O)-*R*¹², -*R*¹³-O-*R*¹⁴-N(*R*¹²)₂, -*R*¹³-N(*R*¹²)₂, -*R*¹³-C(O)*R*¹², -*R*¹³-C(O)OR¹², -*R*¹³-C(O)N(*R*¹²)₂, -*R*¹³-C(O)N(*R*¹²)-*R*¹⁴-N(*R*¹²)*R*¹³, -*R*¹³-C(O)N(*R*¹²)-*R*¹⁴-OR¹², -*R*¹³-N(*R*¹²)C(O)OR¹², -*R*¹³-N(*R*¹²)C(O)*R*¹², -*R*¹³-N(*R*¹²)S(O)_{*t*}*R*¹² (где *t* равен 1 или 2), -*R*¹³-S(O)_{*t*}OR¹² (где *t* равен 1 или 2), -*R*¹³-S(O)_{*p*}*R*¹² (где *p* равен 0, 1 или 2) и -*R*¹³-S(O)_{*t*}N(*R*¹²)₂ (где *t* равен 1 или 2); и

30 *R*³ представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, -*R*⁹-OR⁸, -*R*⁹-O-*R*¹⁰-OR⁸, -*R*⁹-O-*R*¹⁰-O-*R*¹⁰-OR⁸, -*R*⁹-O-*R*¹⁰-CN, -*R*⁹-O-*R*¹⁰-C(O)OR⁸, -*R*⁹-O-*R*¹⁰-C(O)N(*R*⁶)*R*⁷, -*R*⁹-O-*R*¹⁰-S(O)_{*p*}*R*⁸ (где *p* равен 0, 1 или 2), -*R*⁹-O-*R*¹⁰-N(*R*⁶)*R*⁷, -*R*⁹-O-*R*¹⁰-C(NR¹¹)N(*R*¹¹)H, -*R*⁹-OC(O)-*R*⁸, -*R*⁹-N(*R*⁶)*R*⁷, -*R*⁹-C(O)*R*⁸, -*R*⁹-C(O)OR⁸, -*R*⁹-C(O)N(*R*⁶)*R*⁷, -*R*⁹-N(*R*⁶)C(O)OR¹², -*R*⁹-N(*R*⁶)C(O)*R*⁸, -*R*⁹-N(*R*⁶)S(O)_{*t*}*R*⁸ (где *t* равен 1 или 2), -*R*⁹-S(O)_{*t*}OR⁸ (где *t* равен 1 или 2), -*R*⁹-S(O)_{*p*}*R*⁸ (где *p* равен 0, 1 или 2) и -*R*⁹-S(O)_{*t*}N(*R*⁶)*R*⁷ (где *t* равен 1 или 2).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше:

*R*² представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиридинила, 45 пиримидинила, 4,5-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2(3*H*)-он-8-ила, бензо[*d*]имидазолила,

6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*d*]азепин-3-ила,
6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*c*]азепин-3-ила,
5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила,
1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ила, 2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-7-ила,
5 3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[*d*]оксазол-5-ила, 3,4-
дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ила, бензо[*b*]тиофенила и
6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*b*]пиридин-3-ила, каждый из которых необязательно
замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила,
алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо,
10 тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного
аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного
циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно
замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного гетероциклила,
15 необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного
гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно
замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного
гетероарилалкенила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)$
 (R^{12}) , $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-$
20 OR^{12} , $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где *t* равен 1 или
2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где *p* равен 0, 1 или 2)
и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где *t* равен 1 или 2); и
*R*³ представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых
атомов, выбранных из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-
c]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ила,
25 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-
бензо[2,3]азепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, (*Z*)-дibenzo[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-
дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-*c*]пиридазин-2-ила, 6,7-дигидро-5*H*-
бензо[2,3]оксепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, спиро[хромено[4,3-*c*]пиридазин-5,1'-
циклопентан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-
30 [1,3]диоксолан]-3-ила, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-
[1,3]диоксолан]-3-ила, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-
[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, 6,7-
дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ила, 5,6,8,9-
35 тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ила, 6,8,9,10-тетрагидро-
5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-
бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ила, каждый из которых необязательно замещен
одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо,
циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного
циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно
40 замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно
замещенного гетероарила, необязательно замещенного
гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N$
 $(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^{12}$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где *t* равен 1 или
2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где *p* равен 0, 1 или 2)
45 и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где *t* равен 1 или 2).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше, выбрано из группы, состоящей из:

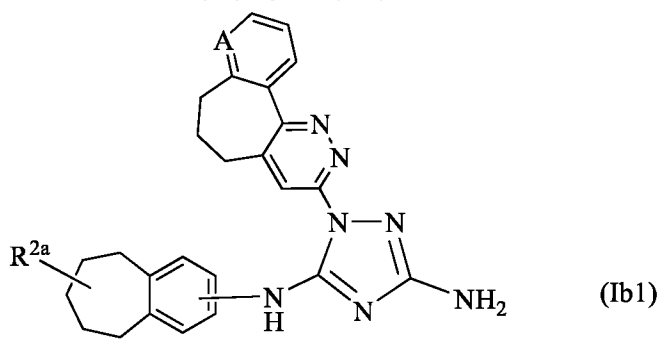
1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N⁵-(6-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N⁵-(4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N⁵-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и

1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N⁵-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ib), как указано выше, представляет собой соединение формулы (Ib1):



где:

A представляет собой =C(H)- или =N-;

каждый R^{2a} независимо выбран из группы, состоящей из -N(R^{12a})₂ и -N(R^{12a})C(O)R^{12a},

или R^{2a} представляет собой N-гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена и -R²¹-C(O)OR²⁰,

каждый R^{12a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила;

R²⁰ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила; и

R²¹ независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи или необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи;

в виде выделенного стереоизомера или их смеси, или их фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительные варианты реализации

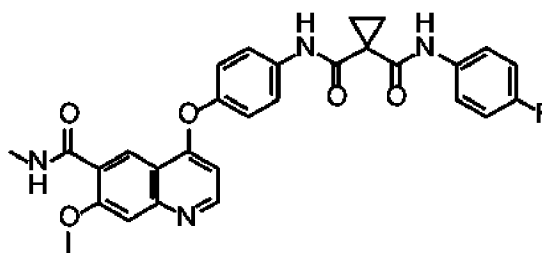
Предпочтительно, ингибитор AXL представляет собой 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-((7-(S)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамин.

- 5 Наиболее предпочтительный ингибитор AXL представляет собой бемцентиниб (CAS No. 1037624-75-1 ; UNII 0ICW2LX8AS)

Другие варианты реализации

- 10 В некоторых других вариантах реализации AXLi выбран из группы, состоящей из
- Дуберматиниб (№ CAS 1341200-45-0 ; UNII 14D65TV20J);
 - Гилтеритиниб (№ CAS 1254053-43-4 ; UNII 66D92MGC8M);
 - Кабозантиниб (№ CAS 849217-68-1 ; UNII 1C39JW444G);
 - SGI7079 (№ CAS 1239875-86-5);
 - 15 - Мерестиниб (№ CAS 1206799-15-6 ; UNII 5OGS5K699E);
 - Амуватиниб (№ CAS 850879-09-3 ; UNII SO9S6QZB4R);
 - Босутиниб (№ CAS 380843-75-4 ; UNII 5018V4AEZ0);

XL092



- XL092 от Exelixis
- Ситраватиниб (№ CAS 1123837-84-2 ; UNII CWG62Q1VTB);
- 20 - Глезатиниб (№ CAS 936694-12-1; UNII 7Q29OXD98N); и
- форетиниб (№ CAS 849217-64-7; UNII 81FH7VK1C4).

Определения

- 25 В контексте настоящего описания, если не указано иное, следующие термины имеют указанные значения:

«Амино» относится к радикалу –NH₂.

«Карбокси» относится к радикалу C(O)OH.

«Циано» относится к радикалу CN.

- 30 «Нитро» относится к радикалу NO₂.

«Окса» относится к радикалу -O-.

«Оксо» относится к =O радикалу.

«Тиоксо» относится к радикалу =S.

- 35 "Алкил" относится к радикалу прямой или разветвленной углеводородной цепи, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода или от одного до шести атомов углерода и присоединенному к остальной части молекулы одинарной связью, например,

метила, этила, *n*-пропила, 1-метилэтила (изопропила), *n*-бутил, *n*-пентила, 1,1-диметилэтила (*трет*-бутила), 3-метилгексила, 2-метилгексила и тому подобное. Для целей настоящего описания термин «низший алкил» относится к алкильному радикалу, содержащему от одного до шести атомов углерода.

"Необязательно замещенный алкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, тиоксо, триметилсиланила, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_tOR^{20}$ (где t равен 1 или 2), $-S(O)_pR^{20}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-S(O)_2N(R^{20})_2$, где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{20} вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил.

"Алкенил" относится к радикалу прямой или разветвленной углеводородной цепи, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему по меньшей мере одну двойную связь, содержащему от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, к этенилу, проп-1-енилу, бут-1-енилу, пент-1-енилу и пента-1,4-диенилу.

"Необязательно замещенный алкенил" относится к алкенильному радикалу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, тиоксо, триметилсиланила, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_tOR^{20}$ (где t равен 1 или 2), $-S(O)_pR^{20}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-S(O)_2N(R^{20})_2$, где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{20} , вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил.

"Алкинил" относится к радикалу прямой или разветвленной углеводородной цепи, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему по меньшей мере одну тройную связь, необязательно содержащему по меньшей мере одну двойную связь, содержащему от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, к этинилу, пропинилу, бутинилу, пентинилу и гексинилу.

- "Необязательно замещенный алкинил" относится к алкинильному радикалу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, тиоксо, триметилсиланила, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_tOR^{20}$ (где t равен 1 или 2), $-S(O)_pR^{20}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-S(O)_2N(R^{20})_2$, где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{20} , вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил.
- "Прямая или разветвленная алкиленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и содержащей от одного до двенадцати атомов углерода, например, к метилену, этилену, пропилену, и *n*-бутилену. Алкиленовая цепь соединена с остальной частью молекулы за счет одинарной связи и с радикальной группой за счет одинарной связи. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут быть через один атом углерода в алкиленовой цепи или через любые два атома углерода внутри цепи.
- "Необязательно замещенная прямая или разветвленная алкиленовая цепь" относится к алкиленовой цепи, как определено выше, которая необязательно замещена одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, оксо, тиоксо, триметилсиланила, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_tOR^{20}$ (где t равен 1 или 2), $-S(O)_pR^{20}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-S(O)_2N(R^{20})_2$, где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{20} вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил.
- "Прямая или разветвленная алкениленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и содержащей от двух до двенадцати атомов углерода, например, к этенилену, пропенилену, и *n*-бутенилену. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством двойной связи или одинарной связи и к радикальной группе посредством двойной связи или

одинарной связи. Точки присоединения алкениленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут проходить через один атом углерода или любые два атома углерода внутри цепи.

"Необязательно замещенная прямая или разветвленная алкениленовая цепь"

- 5 относится к алкениленовой цепи, как определено выше, которая необязательно замещена одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, оксо, тиоксо, триметилсиланила, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_tOR^{20}$ (где t равен 1 или 2), $-S(O)_pR^{20}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-S(O)_2N(R^{20})_2$, где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, 15 необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{20} , вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил.

"Прямая или разветвленная алкиниленовая цепь" относится к прямой или 20 разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь и содержащей от двух до двенадцати атомов углерода, например, к пропинилу и *n*-бутиниллу. Алкиниленовая цепь соединена с остальной частью молекулы за счет одной связи и с радикальной 25 группой за счет двойной связи или за счет одной связи. Точки присоединения алкиниленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут проходить через один атом углерода или любые два атома углерода внутри цепи.

"Необязательно замещенная прямая или разветвленная алкиниленовая цепь" 30 относится к алкиниленовой цепи, как определено выше, которая необязательно замещена одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкенила, циано, нитро, арила, циклоалкила, гетероциклила, гетероарила, оксо, тиоксо, триметилсиланила, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-S(O)_tOR^{20}$ (где t равен 1 или 2), $-S(O)_pR^{20}$ (где 35 p равен 0, 1 или 2) и $-S(O)_2N(R^{20})_2$, где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, 40 необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{20} , вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил.

«Арил» относится к радикалу углеводородной кольцевой системы, содержащему 45 водород, от 6 до 14 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо.

Для целей настоящего изобретения арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую систему и может содержать спирокольцевые системы. Арильный радикал обычно, но не обязательно, присоединен к исходной молекуле через ароматическое кольцо арильного радикала. Для целей настоящего изобретения "арильный" радикал, как определено в настоящем описании, не может содержать кольца, имеющие более 7 членов, и не может содержать кольца, в которых два его несмежных кольцевых атома соединены через атом или группу атомов (*т.е.*, мостиковую кольцевую систему). Арильные радикалы включают, но не ограничиваются ими, арильные радикалы, полученные из аценафтилена, антрацена, азулена, бензола, 6,7,8,9-тетрагидро- 5*H*-бензо[7]аннулена, флуорена, *as*-индацена, *s*-индацена, индана, индена, нафталина, фенолена и фенантрена.

"Необязательно замещенный арил" относится к арильному радикалу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного гетероарилалкинила, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-O-R^{22}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-R^{21}-C(=NR^{20})N(R^{20})_2$, $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (где *p* равен 0, 1 или 2) и $-R^{21}-S(O)_2N(R^{20})_2$, где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{20} вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил, каждый R^{21} независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^{22} представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"Аралкил" относится к радикалу формулы $-R_b-R_c$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше, например, бензил и дифенилметил.

"Необязательно замещенный аралкил" относится к аралкильному радикалу, как определено выше, причем указанная алкиленовая цепь аралкильного радикала представляет собой необязательно замещенный алкиленовую цепь, как определено

выше, и каждый арильный радикал аралкильного радикала представляет собой необязательно замещенный арильный радикал, как определено выше.

"Аралкенил" относится к радикалу формулы $-R_d-R_c$, где R_d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше.

"Необязательно замещенный аралкенил" относится к аралкенильному радикалу, как определено выше, причем указанная алкениленовая цепь аралкенильного радикала представляет собой необязательно замещенную алкениленовую цепь, как определено выше, и каждый арильный радикал аралкенильного радикала представляет собой необязательно замещенный арильный радикал, как определено выше.

"Аралкинил" относится к радикалу формулы $-R_e-R_c$, где R_e представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше, и R_c представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше.

"Необязательно замещенный аралкинил" относится к аралкинильному радикалу, как определено выше, причем указанная алкиниленовая цепь аралкинильного радикала представляет собой необязательно замещенную алкиниленовую цепь, как определено выше, и каждый арильный радикал аралкинильного радикала представляет собой необязательно замещенный арильный радикал, как определено выше.

"Циклоалкил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который включает конденсированные, спиро- или мостиковые кольцевые системы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно имеющие от трех до десяти атомов углерода, более предпочтительно от пяти до семи атомов углерода, и который является насыщенным или ненасыщенным и присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Для целей настоящего изобретения мостиковая кольцевая система представляет собой систему, в которой два ее несмежных кольцевых атома соединены через атом или группу атомов, причем атом или группа атомов являются мостиковым элементом. Примером мостикового циклоалкильного (одновалентного) радикала является норборнанил (также называемый бицикло[2.2.1]гептанил). Для целей настоящего изобретения немостиковая кольцевая система представляет собой систему, которая не содержит мостикового элемента, как описано выше. Для целей настоящего изобретения конденсированная кольцевая система представляет собой систему, в которой два ее смежных кольцевых атома соединены через атом или группу атомов. Примером конденсированного циклоалкильного (одновалентного) радикала является декагидронафталенил (также называемый декалинил). Для целей настоящего изобретения спиро-кольцевая система представляет собой систему, в которой два кольца соединены через один атом углерода (четвертичный). Примером спироциклоалкильного (одновалентного) радикала является спиро[5.5]ундеканил. Моноциклические циклоалкильные радикалы не включают спиро, конденсированные или мостиковые циклоалкильные радикалы, но включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают конденсированные, спиро- или мостиковые циклоалкильные радикалы, например, C_{10} радикалы, такие как адамантанил (мостиковый) и декалинил (конденсированный), и C_7 радикалы, такие как бицикло[3.2.0]гептанил

(конденсированный), норборнанил и норборненил (мостиковый), а также замещенные полициклические радикалы, например, замещенные C_7 радикалы, такие как 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил (мостиковый).

"Необязательно замещенный циклоалкил" относится к циклоалкильному радикалу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного гетероарилалкинила, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-R^{21}-C(=NR^{20})N(R^{20})_2$, $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{21}-S(O)_2N(R^{20})_2$, где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{20} вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный N -гетероциклил или необязательно замещенный N -гетероарил, и каждый R^{21} независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"Циклоалкилалкил" относится к радикалу формулы $-R_bR_g$ где R_b представляет собой алкиленовую цепь как определено выше, и R_g представляет собой циклоалкильный радикал, как определено выше.

"Необязательно замещенный циклоалкилалкил" относится к циклоалкилалкильному радикалу, как определено выше, причем указанная алкиленовая цепь циклоалкилалкильного радикала представляет собой необязательно замещенную алкиленовую цепь, как определено выше, и циклоалкильный радикал циклоалкилалкильного радикала представляет собой необязательно замещенный циклоалкильный радикал, как определено выше.

"Циклоалкилалкенил" относится к радикалу формулы $-R_dR_g$, где R_d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, и R_g представляет собой циклоалкильный радикал, как определено выше.

"Необязательно замещенный циклоалкилалкенил" относится к циклоалкилалкенильному радикалу, как определено выше, причем указанная алкениленовая цепь циклоалкилалкенильного радикала представляет собой необязательно замещенную алкениленовую цепь, как определено выше, и

циклоалкильный радикал циклоалкилалкильного радикала представляет собой необязательно замещенный циклоалкильный радикал, как определено выше.

"Циклоалкилалкинил" относится к радикалу формулы $-R_eR_g$, где R_e представляет собой алкиниленовый радикал, как определено выше, и R_g представляет собой циклоалкильный радикал как определено выше.

"Необязательно замещенный циклоалкилалкинил" относится к циклоалкилалкинильному радикалу, как определено выше, причем указанная алкиниленовая цепь циклоалкилалкинильного радикала представляет собой необязательно замещенную алкиниленовую цепь, как определено выше, и циклоалкильный радикал циклоалкилалкинильного радикала представляет собой необязательно замещенный циклоалкильный радикал, как определено выше.

"Галоген" относится к бром, хлору, фтору или иоду.

"Галогеналкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более галогеновыми радикалами, как определено выше, например, к трифторметилу, дифторметилу, трихлорметилу, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, 3-бром-2-фторпропил и 1-бромметил-2-бромэтил.

"Галогеналкенил" относится к алкенильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более галогеновыми радикалами, как определено выше.

"Галогеналкинил" относится к алкинильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более галогеновыми радикалами, как определено выше.

«Гетероциклический» относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит от одного до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Если в описании специально не указано иное, гетероциклический радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может содержать спиро- или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклическом радикале необязательно могут быть окислены; атом азота необязательно может быть кватернизован; и гетероциклический радикал может быть частично или полностью насыщен. Примеры мостикового гетероцикла включают, но не ограничиваются ими, азабицикло[2.2.1]гептан, диазабицикло[2.2.1]гептан, диазабицикло[2.2.2]октан, диазабицикло[3.2.1]октан, диазабицикло[3.3.1]нонан, диазабицикло[3.2.2]нонан и оксабицикло[2.2.1]гептан. "Мостиковый N-гетероциклический" представляет собой мостиковый гетероциклический, содержащий по меньшей мере один азот, но необязательно содержащий до четырех дополнительных гетероатомов, выбранных из O, N и S. Для целей настоящего изобретения немостиковая кольцевая система представляет собой систему, в которой два ее несмежных кольцевых атома не соединены через атом или группу атомов. Примеры гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, диоксолан, 1,4-дiazепан, декагидроизохинолин, имидазолин, имидазолидин, изотиазолидин, изоксазолидин, морфолин, октагидроиндол, октагидроизоиндол, октагидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин, октагидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин, октагидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин, октагидропирроло[3,4-c]пирролин, октагидро-1H-пирроло[1,2-a]пиразин, 2-оксопиперазин, 2-оксопиперидин, 2-оксопирролидин, оксазолидин, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил, пиперидин,

пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофуранил, тиенил[1,3]дитианил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, азетидинил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил, октагидропирроло[3,4-*b*]пирролил, декагидропразино[1,2-*a*]азепинил, азепанил, азабицикло[3.2.1]октил и 2,7-диазаспиро[4,4]нонанил.

"Необязательно замещенный гетероциклил" относится к гетероциклильному радикалу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного

гетероарилалкинила, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-R^{21}-C(=NR^{20})N(R^{20})_2$, $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (где *p* равен 0, 1 или 2) и $-R^{21}-S(O)_2N(R^{20})_2$, где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{20} вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил, и каждый R^{21} независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"*N*-гетероциклил" относится к гетероциклильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один азот, и где точка присоединения *N*-гетероциклильного радикала к остальной части молекулы может находиться через атом азота в *N*-гетероциклильном радикале или через углерод в *N*-гетероциклильном радикале.

"Необязательно замещенный *N*-гетероциклил" относится к *N*-гетероциклилу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителями, как определено выше, для необязательно замещенного гетероциклила.

"Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R_bR_h$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь как определено выше, и R_h представляет собой гетероциклильный радикал, как определено выше, и когда гетероциклил представляет собой

азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил может быть присоединен к алкиленовой цепи у атома азота.

"Необязательно замещенный гетероциклилалкил" относится к гетероциклилалкильному радикалу, как определено выше, где алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала представляет собой optionally замещенную алкиленовую цепь, как определено выше, и гетероциклильный радикал гетероциклилалкильного радикала представляет собой optionally замещенный гетероциклильный радикал, как определено выше.

"Гетероциклилалкенил" относится к радикалу формулы $-R_dR_h$ где R_d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, и R_h представляет собой гетероциклильный радикал как определено выше, и когда гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил может быть присоединен к алкениленовой цепи у атома азота.

«Необязательно замещенный гетероциклилалкенил» относится к гетероциклилалкенильному радикалу, как определено выше, где алкениленовая цепь гетероциклилалкенильного радикала представляет собой optionally замещенную алкениленовую цепь, как определено выше, и гетероциклильный радикал гетероциклилалкенильного радикала представляет собой optionally замещенный гетероциклильный радикал, как определено выше.

"Гетероциклилалкинил" относится к радикалу формулы $-R_eR_h$, где R_e представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше, и R_h представляет собой гетероциклильный радикал, как определено выше, и когда гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил может быть присоединен к алкиниленовой цепи у атома азота.

«Необязательно замещенный гетероциклилалкинил» относится к гетероциклилалкинильному радикалу, как определено выше, где алкиниленовая цепь гетероциклилалкинильного радикала представляет собой optionally замещенную алкиниленовую цепь, как определено выше, и гетероциклильный радикал гетероциклилалкинильного радикала представляет собой optionally замещенный гетероциклильный радикал, как определено выше.

«Гетероарил» относится к радикалу 5-14-членной кольцевой системы, содержащему атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Гетероарильный радикал обычно, но не обязательно, присоединен к исходной молекуле через ароматическое кольцо гетероарильного радикала. Для целей настоящего изобретения гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, которая может содержать спиро- или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале optionally могут быть окислены, а атом азота optionally может быть кватернизован. Для целей настоящего изобретения ароматическое кольцо гетероарильного радикала не обязательно должно содержать гетероатом, если одно кольцо гетероарильного радикала содержит гетероатом. Например, бензоконденсированные гетероциклилы, такие как 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил, считаются «гетероарилом» для целей настоящего изобретения. За исключением

полициклических гетероариллов, содержащих более 14 атомов в кольце, как определено ниже, "гетероарильный" радикал, как определено в настоящем описании, не может содержать кольца, имеющие более 7 членов, и не может содержать кольца, в которых два несмежных члена соединены через атом или группу атомов (*т.е.*, мостиковую кольцевую систему). Примеры гетероарильный радикалс включают, но не ограничиваются ими, азепинила, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[*b*][1,4]диоксепинил, бензо[*b*][1,4]оксазинил, бензо[*b*]азепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-*d*]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-*a*]пиридинил, карбазолил, циннолинил, цикlopента[*d*]пиримидинил, 3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]диоксепинил, цикlopента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинил, такой как 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[*h*]хиназолинил, 3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]тиазинил, 5,6-дигидробензо[*h*]циннолинил, 7',8'-дигидро-5'*H*-спиро[[1,3]диоксолан-2,6'-хинолин]-3'-ил, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазинил, 2,3-дигидро-1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинил, 3',4'-дигидроспиро[циклобутан-1,2'-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил, дигидропиридооксазинил, такой как 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил, дигидропиридоазазинил, такой как 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]тиазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуро[3,2-*c*]пиридинил, фуропиримидинил, фуропиридазинил, фуропиразинил, изотиазолил, имидазолил, имидазопиримидинил, имидазопиридазинил, имидазопиразинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолинил (изохинолил), индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6а,7,8,9,10,10а-октагидробензо[*h*]хиназолинил, 3'-оксо-3',4'-дигидроспиро[циклобутан-1,2'-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин]ил, 7-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, 1-фенил-1*H*-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, фенантридинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиазолил, пиазоло[3,4-*d*]пиримидинил, пиридинил (пиридил), пиридо[3,2-*d*]пиримидинил, пиридо[3,4-*d*]пиримидинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил (пиридазил), пирролил, пирролопиримидинил, пирролопиридазинил, пирролопиразинил, 2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинонил, 1*H*-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинонил, пирролопиридинил, такой как 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*b*]пиридинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*c*]азепинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-*c*]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил, триазинил, тиено[2,3-*d*]пиримидинил, тиенопиримидинил (*например*, тиено[3,2-*d*]пиримидинил), тиено[2,3-*c*]пиридинил, тиенопиридазинил, тиенопиразинил и тиофенил (тиенил).

"Необязательно замещенный гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного

гетероарилалкинила, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$, $-R^{21}-C(=NR^{20})N(R^{20})_2$, $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{21}-S(O)_2N(R^{20})_2$, где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{20} вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил, и каждый R^{21} независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"*N*-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один азот, и где точка присоединения *N* - гетероарильного радикала к остальной части молекулы может находиться через атом азота в *N* -гетероарильном радикале или через атом углерода в *N*-гетероарильном радикале.

"Необязательно замещенный *N*-гетероарил" относится к *N*-гетероарилу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителями, как определено выше для необязательно замещенного гетероарила.

«Полициклический гетероарил, содержащий более 14 атомов в кольце» относится к радикалу 15-20-членной кольцевой системы, содержащему атомы водорода, от одного до четырнадцати атомов углерода, от одного до восьми гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Радикал «полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов» обычно, но не обязательно, присоединен к исходной молекуле через ароматическое кольцо радикала «полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов». Для целей настоящего изобретения радикал "полициклический гетероарил, содержащий более 14 атомов в кольце" может представлять собой бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая

может содержать конденсированные или спирокольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в радикале "полициклический гетероарил, содержащий более 14 атомов в кольце" могут быть необязательно окислены, и атом азота также может быть

необязательно кватернизирован. Для целей настоящего изобретения ароматическое кольцо радикала «полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов» не обязательно должно содержать гетероатом, если одно кольцо радикала «полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов» содержит гетероатом. Примеры радикалов "полициклического гетероарила, содержащего более 14 кольцевых атомов" включают, но не ограничиваются ими, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил, 6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ил, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ил, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ил, (Z)-дibenzo[*b,f*][1,4]тиазепин-11-ил, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]оксепино[4,5-с]пиридазин-3-ил, спиро[хромено[4,3-с]пиридазин-5,1'-циклопентан]-3-ил, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[бензо[7]аннулен-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил, 5,7,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-6,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-2-ил, 5,6,8,9-тетрагидроспиро[циклогепта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксолан]-3-ил, 6,8,9,10-тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ил и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ил.

"Необязательно замещенный полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов" включает "полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов", как определено выше, которые необязательно замещены одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного

гетероарилалкинила, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{20}$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (где *t* равен 1 или 2), $-R^{21}-S(O)_pR^{20}$ (где *p* равен 0, 1 или 2) и $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$ (где *t* равен 1 или 2), где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арала, необязательно замещенного аралкила, необязательно

замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, или два R^{20} совместно общим азотом, к которому они оба присоединены, могут необязательно образовывать необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил, и каждый R^{21} независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $-R_bR_i$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_i представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше, и когда гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил может быть присоединен к алкиленовой цепи у атома азота.

«Необязательно замещенный гетероарилалкил» относится к гетероарилалкильному радикалу, как определено выше, где алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала представляет собой необязательно замещенную алкиленовую цепь, как определено выше, и гетероарильный радикал гетероарилалкильного радикала представляет собой необязательно замещенный гетероарильный радикал, как определено выше.

"Гетероарилалкенил" относится к радикалу формулы $-R_dR_i$, где R_d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, и R_i представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше, и когда гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил может быть присоединен к алкениленовой цепи у атома азота.

«Необязательно замещенный гетероарилалкенил» относится к гетероарилалкенильному радикалу, как определено выше, где алкениленовая цепь гетероарилалкенильного радикала представляет собой необязательно замещенную алкениленовую цепь, как определено выше, и гетероарильный радикал гетероарилалкенильного радикала представляет собой необязательно замещенный гетероарильный радикал, как определено выше.

"Гетероарилалкинил" относится к радикалу формулы ReR_i , где Re представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше, и R_i представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше, и когда гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил может быть присоединен к алкиниленовой цепи в атоме азота.

«Необязательно замещенный гетероарилалкинил» относится к гетероарилалкинильному радикалу, как определено выше, где алкиниленовая цепь гетероарилалкинильного радикала представляет собой необязательно замещенную алкиниленовую цепь, как определено выше, и гетероарильный радикал гетероарилалкинильного радикала представляет собой необязательно замещенный гетероарильный радикал, как определено выше.

«Гидроксиалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более гидроксирадикалами ($-OH$).

Определенным химическим группам, названным в настоящем описании, может предшествовать краткое обозначение, указывающее общее количество атомов углерода, которые находятся в указанной химической группе. Например, C_7-C_{12} алкил

описывает алкильную группу, как определено ниже, содержащую в общей сложности от 7 до 12 атомов углерода, и C₄-C₁₂циклоалкилалкил описывает циклоалкилалкильную группу, как определено ниже, содержащую в общей сложности от 4 до 12 атомов углерода. Общее количество атомов углерода в сокращенном обозначении не включает атомы углерода, которые могут существовать в заместителях описанной группы.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)- или как (*D*)- или (*L*)- для аминокислот. Настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методов, таких как ВЭЖХ с использованием хиральной колонки. Когда соединения, описанные в настоящем описании, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают как геометрические изомеры *E*, так и *Z*. Аналогично, все таутомерные формы также предназначены для включения.

«Стереоизомер» относится к соединению, состоящему из одних и тех же атомов, связанных одними и теми же связями, но имеющему разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. В настоящем изобретении рассматриваются различные стереоизомеры и их смеси, и он включает "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются не накладывающимися зеркальными изображениями друг друга.

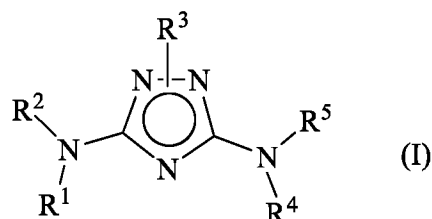
«Таутомер» относится к сдвигу протонов от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Настоящее изобретение включает таутомеры любых указанных соединений.

«Атропоизомеры» представляют собой стереоизомеры, возникающие в результате затрудненного вращения вокруг одиночных связей, где барьер для вращения достаточно высок, чтобы обеспечить выделение конформеров (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley & Sons: New York, 1994; Chapter 14). Атропоизомеризм важен, потому что он вводит элемент хиральности в отсутствие стереогенных атомов. Подразумевается, что настоящее изобретение охватывает атропоизомеры, например, в случаях ограниченного вращения вокруг одиночных связей, происходящих из основной триазольной структуры, атропоизомеры также возможны и также конкретно включены в соединения согласно настоящему изобретению.

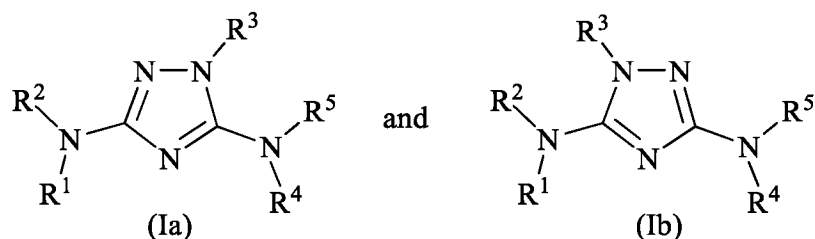
Протокол химического именования и структурные диаграммы, используемые в данном описании, представляют собой модифицированную форму номенклатурной системы

IUPAC, в которой соединения формулы (I) названы в данном описании как производные центральной структуры ядра, *то есть* триазольной структуры. Для сложных химических названий, используемых в настоящем описании, группа заместителей указана в названии перед группой, к которой она присоединена. Например, циклопропилэтил содержит этиловый остов с циклопропильным заместителем. На диаграммах химической структуры все связи идентифицированы, за исключением некоторых атомов углерода, которые предположительно связаны с достаточным количеством атомов водорода для заполнения валентности.

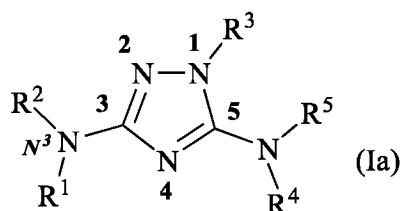
- 10 Для целей настоящего описания предполагается, что изображение связи, присоединенной заместителем R³ к исходному триазольному фрагменту в формуле (I), как показано ниже:



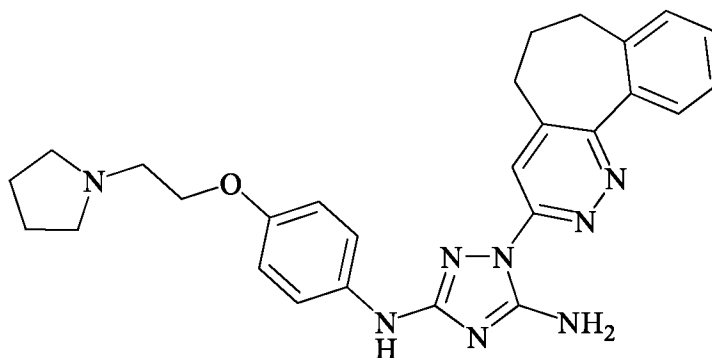
- 15 включает только два региоизомера, показанных ниже, то есть соединения формулы (Ia) и (Ib):



Система нумерации кольцевых атомов в соединениях формулы (Ia) представлена ниже:

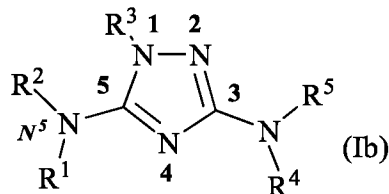


- 20 Например, соединение формулы (Ia) где R¹, R⁴ и R⁵ каждый представляет собой водород, R² is 4-(2-(пирролидин-1-ил)этоксифенил) и R³ is 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил; *т.е.*, соединение следующей формулы:



называется в настоящем описании как 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамин.

- 5 Система нумерации кольцевых атомов в соединениях формулы (Ib) представлена ниже:



Соединения формулы (Ib) названы в настоящем описании аналогично.

10 Ингибиторы AXL в виде антител

В некоторых вариантах реализации AXL_i представляет собой антитело. Предпочтительно антитело обладает ингибирующей активностью в отношении AXL. В некоторых случаях антитело ингибирует связывание AXL с лигандом GAS6.

- 15 В некоторых вариантах реализации анти-AXL антитело представляет собой антитело, как описано в любой из следующих ссылок: WO/2016/097370, WO/2017/220695, WO/2015/193428, WO/2016/166296, WO/2015/193430, EP2267454, WO/2009/063965, WO/2011/159980, WO/2012/175691, WO/2012/175692, WO/2013/064685, WO/2014/068139, WO/2009/062690 и WO/2010/130751 (содержание каждого из которых
20 включено в настоящее описание посредством ссылки).

- В другом варианте реализации анти-AXL антитело представляет собой антитело, описанное в международной патентной заявке WO/2015/193428, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, как показано на стр.
25 82-83.

- В другом варианте реализации анти-AXL антитело представляет собой антитело, описанное в международной патентной заявке WO/2016/166296, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, гуманизированное
30 антитело 1H12, раскрытое в указанном документе.

- В другом варианте реализации анти-AXL антитело представляет собой антитело, описанное в международной патентной заявке WO/2015/193430, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, как показано на
35 страницах 72-73.

- В другом варианте реализации анти-AXL антитело представляет собой антитело, как описано в европейской патентной публикации EP2267454, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

40

В другом варианте реализации анти-AXL антителио представляет собой антителио, как описано в публикации европейского патента WO/2009/063965, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, как показано на страницах 31-33.

5

В другом варианте реализации анти-AXL антителио представляет собой антителио, как описано в публикации патента США US 2012/0121587 A1, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, как показано на страницах 26-61.

10

В другом варианте реализации анти-AXL антителио представляет собой антителио, как описано в международной патентной публикации WO/2011/159980, содержание которой настоящим включено посредством ссылки, в частности, антителио YW327.6S2, как показано на фиг. 2, стр. 6 (из 24).

15

В другом варианте реализации анти-AXL антителио представляет собой антителио, как описано в международной патентной публикации WO/2012/175691, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, как показано на стр. 5.

20

В другом варианте реализации анти-AXL антителио представляет собой антителио, как описано в международной патентной публикации WO/2012/175692, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, как показано на страницах 4-5.

25

В другом варианте реализации анти-AXL антителио представляет собой антителио, как описано в международной патентной публикации WO/2009/062690, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

30

В другом варианте реализации анти-AXL антителио представляет собой антителио, как описано в международной патентной публикации WO/2010/130751, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, как показано на страницах 1-17 (из 78).

35

В другом варианте реализации анти-AXL антителио представляет собой антителио, как описано в международной патентной публикации WO/2013/064685, содержание которой включено в данное описание посредством ссылки, в частности, антителио 1613F12, описанное в данном документе, как показано, например, в примерах 6-8.

40

В другом варианте реализации анти-AXL антителио представляет собой антителио, как описано в международной патентной публикации WO/2014/068139, содержание которой включено в данное описание посредством ссылки, в частности, описанные в нем антителиа 110D7, 1003A2 и 1024G11, как показано, например, в примерах 6-8.

45

В другом варианте реализации анти-AXL антителио представляет собой антителио, как описано в международной патентной публикации WO/2016/097370, содержание которой

включено в данное описание посредством ссылки, в частности, мышинные антитела 10G5 и 10C9, описанные в данном документе, как показано, например, в примерах 6-8.

В другом варианте реализации анти-AXL антитело представляет собой антитело, как описано в международной патентной публикации WO/2017/220695, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, гуманизированное антитело 10G5, описанное в настоящей заявке, как показано, например, в SEQ ID NO. 1-10.

Предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения
Предпочтительно, анти-AXL антитело представляет собой антитело, как описано в WO/2016/097370, WO/2017/220695, WO/2015/193428, WO/2016/166296, WO/2015/193430, WO/2011/159980, WO/2013/064685 или WO/2014/068139 (содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки).

Более предпочтительно, анти-AXL антитело представляет собой антитело, как описано в WO/2016/097370, WO/2017/220695, WO/2011/159980, WO/2013/064685 или WO/2014/068139 (содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки).

Наиболее предпочтительно анти-AXL антитело представляет собой антитело, описанное в WO/2017/220695, в частности, гуманизированное антитело 10G5, описанное в нем, как показано, например, в Примерах 6-8.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения анти-AXL антитело содержит 6 CDR, имеющих последовательности, изложенные в настоящем описании в SEQ ID NO. 1-6.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения анти-AXL антитело содержит 6 CDR, имеющих последовательности, изложенные в настоящем описании в SEQ ID NO. 7-12.

В некоторых вариантах осуществления анти-AXL антитело содержит домен VH, имеющий последовательность, изложенную в настоящем описании, в любой из SEQ ID NO: 13 или 14. В некоторых вариантах реализации антитело дополнительно содержит домен VL, имеющий последовательность, изложенную в настоящей заявке в любой из SEQ ID NO. 15 или 16.

Противовирусные агенты

В некоторых вариантах реализации AXLi, описанные в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или более «вторыми противовирусными агентами» или «вторыми противовирусными соединениями». Как правило, эти агенты и соединения влияют на вирусную нагрузку (также называемую инфекционным или вирусным титром) путем

либо прямого, либо опосредованного ингибирования репликации и/или распространения вирусной инфекции в организме инфицированного субъекта.

Как правило, «противовирусная активность» или «противовирусное действие» указывает на действие в отношении вируса или его клеток-мишеней, в частности, действие по ингибированию цикла репликации вируса или его способности инфицировать клетки-хозяева и размножаться в них, причем этот противовирусный эффект может быть обеспечен путем модулирования ряда генов в клетках-мишенях (клетках, инфицированных вирусом и/или имеющих вероятность инфицирования в ближайшем будущем из-за их непосредственной близости к инфицированным клеткам).

В некоторых вариантах реализации второй противовирусный агент выбран из фармацевтических классов агентов, раскрытых в международной заявке WO2015/157223. Например, в некоторых вариантах реализации второй противовирусный агент выбран из: антибактериальных агентов, противопаразитарных агентов, ингибиторов передачи нервных импульсов, ингибиторов эстрогеновых рецепторов, ингибиторов синтеза и репликации ДНК, ингибиторов созревания белков, ингибиторов киназных сигнальных путей, ингибиторов цитоскелета, ингибиторов липидного обмена, противовоспалительных агентов, ингибиторов ионных каналов, ингибиторов апоптоза и ингибиторов катепсина.

Предпочтительно противовирусный агент действует на вирус с подавлением и/или замедлением и/или предотвращением ассоциированной вирусной инфекции. Противовирусные агенты классифицируют в различные категории в зависимости от способа их действия. Они, в частности, включают агенты, применяемые в способах согласно настоящему изобретению:

- нуклеотидные аналоги, которые препятствуют синтезу ДНК или РНК или останавливают его; а также ингибиторы ферментов, участвующих в синтезе ДНК или РНК (хеликазы, репликазы);
- соединения, которые ингибируют стадии созревания вируса в течение цикла его репликации;
- соединения, которые препятствуют связыванию с мембраной клетки или проникновению вируса в клетки-хозяева (ингибиторы слияния или проникновения);
- агенты, которые предотвращают экспрессию вируса в клетке-хозяине после его проникновения путем блокирования его разборки внутри клетки;
- агенты, которые ограничивают распространение вируса в другие клетки.

В некоторых вариантах реализации второй противовирусный агент представляет собой один из агентов, хорошо известных в данной области техники. Например: рибавирин, нуклеозидный аналог гуанозина с широким противовирусным спектром; и/или представители трех семейств интерферонов, альфа, бета и гамма. Например, была продемонстрирована эффективность интерферона альфа-2b в отношении ингибирования репликации вирусов *in vivo* и *in vitro*.

Другие комбинации

В некоторых случаях второй противовирусный агент представляет собой ремдесивир.

5 В некоторых вариантах реализации AXLi вводят в комбинации с противовоспалительным агентом. Противовоспалительный агент может представлять собой кортикостероид или глюкокортикоидный стероид, такой как дексаметазон.

10 В некоторых вариантах реализации AXLi вводят в комбинации с иммуносупрессорным агентом. Иммуносупрессорный агент может представлять собой антагонист ИЛ-6, такой как тоцилизумаб.

Определения

15 В настоящем документе «вирусная инфекция» и соответствующие термины означают, что организм субъекта содержит клетки, которые были инфицированы вирусом указанного класса или типа. Инфекция может, в частности, быть установлена путем осуществления детекции и/или титрования вируса из респираторных образцов или путем анализа содержания вирус-специфичных антител в кровотоке. Детекция у индивидуумов, инфицированных конкретным вирусом, может быть проведена с
20 помощью обычных методов диагностики, в частности молекулярно-биологических методов (ПЦР), которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

25 Термин «терапия/лечение» указывает на борьбу с вирусной инфекцией в организме субъекта. Как правило, введение AXLi в соответствии с настоящим раскрытием будет приводить к снижению уровня вирусной инфекции (инфекционного титра) у субъекта, предпочтительно до непатологических уровней (в конечном итоге до не поддающихся детекции уровней). В некоторых вариантах реализации введение AXLi приводит к снижению титра вируса на по меньшей мере 10% по сравнению с другим сопоставимым контрольным субъектом, не получающим AXLi. Например, в некоторых вариантах
30 реализации введение AXLi приводит к снижению титра вируса на по меньшей мере 20%, например, снижению титра вируса на по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по меньшей мере 99%.

35 В некоторых случаях способы лечения, раскрытые в настоящем документе, приводят к улучшению выживаемости субъектов, получающих AXLi, по сравнению с другими сопоставимыми субъектами, не получающими AXLi. В некоторых случаях выживаемость определяют как процентную долю субъектов, выживших к конкретному моменту времени после начала введения AXLi, например, через 14, 28, 42 или 56 дней
40 после начала введения AXLi. Так, например, если в популяции из 90 субъектов, получавших лечение, 3 умерли к выбранному моменту времени, % выживаемости = $87/90 = 96,7\%$. Для сравнения, если в популяции из 90 субъектов, получавших лечение, 10 умерли к выбранному моменту времени, % выживаемости = $80/90 = 88,9\%$. В некоторых случаях улучшение выживаемости в выбранный момент времени составляет
45 по меньшей мере 2%, например, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по

меньшей мере 5%, по меньшей мере 6%, по меньшей мере 7%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 9% или по меньшей мере 10%.

В некоторых случаях способы лечения, раскрытые в настоящем документе, приводят к улучшению клиренса вируса у субъектов, получающих AXLi, по сравнению с другими сопоставимыми субъектами, не получающими AXLi. В некоторых случаях клиренс вируса определяют как процентную долю субъектов, имеющих не поддающиеся детекции уровни (то есть ниже чем нижний предел количественного определения (НПКО)) вируса в слюне, как определено посредством анализа, изложенного в настоящем документе в примере 10, в конкретный момент времени после начала введения AXLi, например, через 1, 3, 5, 8, 11, 15 или 29 дней после начала введения AXLi. В некоторых случаях улучшение выживаемости в выбранный момент времени составляет по меньшей мере 10%, например, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40% или по меньшей мере 50%.

Термин «терапия/лечение» также используется в настоящем документе для обозначения ослабления симптомов, ассоциированных с вирусной инфекцией. Например, уменьшение степени тяжести лихорадки, испытываемой субъектом, или улучшение оксигенации крови. В некоторых вариантах реализации введение AXLi обеспечивает снижение температуры тела субъекта на по меньшей мере 0,1 °C в течение 24 часов введения AXLi. Например, в некоторых вариантах реализации введение AXLi обеспечивает снижение температуры тела субъекта на по меньшей мере 0,2 °C, например, по меньшей мере 0,3 °C, по меньшей мере 0,4 °C, по меньшей мере 0,5 °C, по меньшей мере 0,8 °C, по меньшей мере 1,0 °C, по меньшей мере 1,5 °C или по меньшей мере 2,0 °C в течение 24 часов введения AXLi. В некоторых вариантах реализации введение AXLi повышает оксигенацию крови субъекта на по меньшей мере 1% в течение 24 часов введения AXLi. Например, в некоторых вариантах реализации введение AXLi повышает оксигенацию крови субъекта на по меньшей мере 2%, например, по меньшей мере 3%, по меньшей мере 4%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 8%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15% или по меньшей мере 20% в течение 24 часов введения AXLi.

В настоящем документе термин «профилактика/предотвращение» указывает на блокирование или по меньшей мере снижение вероятности возникновения вызванной вирусом инфекции в организме субъекта. В некоторых вариантах реализации введение AXLi приводит к тому, что клетки организма субъекта становятся менее восприимчивыми к инфицированию вирусом и, таким образом, менее подвержены инфицированию.

В настоящем документе термин «эффективное количество» означает количество, достаточное для ингибирования пролиферации и/или репликации вируса и/или развития вирусной инфекции в организме субъекта. Это ингибирование может быть определено, например, путем определения титра вируса у субъекта, как показано в примере 1.

В настоящем документе термин «мутация» используется для обозначения изменения в нуклеотидной или аминокислотной последовательности относительно эталонной последовательности (например, последовательности дикого типа или исходной последовательности). Как правило, в контексте «мутаций» SARS-CoV-2, обсуждаемых в настоящем документе, изменения относятся к последовательности штамма Wuhan-Hu-1. Если из контекста явно не следует иное, мутации могут представлять собой замены, делеции или вставки. В этом отношении замены обычно обозначены номенклатурой «X123Y», где X представляет собой элемент для дикого типа, 123 представляет собой положение в последовательности и Y представляет собой элемент для мутанта. Аналогичным образом, символ в виде греческой буквы дельта («Δ») обычно используется для обозначения делеции в положении, номеру которого он непосредственно предшествует.

Выбор субъекта

В некоторых аспектах субъекты выбраны как подходящие для лечения с применением лекарственных средств до их введения.

В настоящем документе субъекты, считающиеся подходящими для лечения, представляют собой тех субъектов, для которых ожидают получение полезного эффекта от лечения или ответа на лечение.

Субъекты могут иметь, или подозреваться на присутствие, или иметь риск присутствия вирусной инфекции и/или особый риск развития тяжелых симптомов в случае заражения вирусной инфекцией.

Таким образом, в некоторых вариантах реализации субъект выбран для лечения, если он является членом группы, на которую воздействуют или ожидается воздействие высоких уровней вируса. Например, в некоторых вариантах реализации субъект является медицинским работником, таким как врач или медицинская сестра. В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой работника жизненно важной специальности, такого как фармацевт, полицейский или работник сферы обеспечения продовольствием.

В некоторых вариантах реализации субъект имеет, подозревается на присутствие или имеет риск присутствия одного или более сопутствующих заболеваний, которые повышают риск развития тяжелых симптомов или смерти при инфицировании вирусом. В некоторых вариантах реализации субъект имеет, подозревается на присутствие или имеет риск присутствия одного или более сопутствующих заболеваний, выбранных из: заболевания дыхательной системы (такого как ХОБЛ или астма), сердечно-сосудистого заболевания (такого как застойная сердечная недостаточность), диабета, гипертонии, рака или подавленной функции иммунной системы (например является реципиентом трансплантата).

Также было отмечено, что некоторые из вирусных инфекций, обсуждаемых в настоящем документе, приводят к значительно более тяжелым симптомам у пожилых субъектов, в частности пожилых субъектов мужского пола. Соответственно, в некоторых вариантах реализации субъект выбран для лечения с применением AXLi, если его возраст составляет по меньшей мере 50 лет, например, по меньшей мере 60 лет, по меньшей мере 70 лет или по меньшей мере 80 лет. В некоторых вариантах реализации субъект выбран для лечения, если он является субъектом мужского пола.

В некоторых аспектах субъект выбран как подходящий для лечения на основании уровня экспрессии маркера в образце. В зависимости от конкретного(ых) исследуемого(ых) маркера(ов) субъекты с маркером или без него могут считаться подходящими для лечения.

В других аспектах уровень экспрессии маркера используют для выбора субъекта как подходящего для лечения. В некоторых случаях, в зависимости от конкретного(ых) исследуемого(ых) маркера(ов), когда уровень экспрессии маркера повышен или снижен по сравнению с контролем, субъекта определяют как подходящего для лечения.

В некоторых аспектах присутствие маркера или комбинации маркеров в образце указывает на то, что субъект подходит для лечения с применением способов, описанных в настоящем документе. В других аспектах количество маркера или комбинации маркеров должно быть повышено или снижено по сравнению с контролем, чтобы указывать на то, что субъект подходит для лечения. В некоторых аспектах обнаружение изменения локализации маркера в образце по сравнению с контролем указывает на то, что субъект подходит для лечения.

В некоторых случаях субъект выбран для лечения на основании уровня С-реактивного белка (CRP) у данного субъекта. Уровень CRP может быть определен в образце крови. В некоторых случаях субъект выбран для лечения, если его уровень CRP составляет по меньшей мере 10 мкг/мл, по меньшей мере 15 мкг/мл, например, по меньшей мере 20 мкг/мл, по меньшей мере 25 мкг/мл, по меньшей мере 30 мкг/мл, по меньшей мере 35 мкг/мл, по меньшей мере 40 мкг/мл, по меньшей мере 45 мкг/мл, по меньшей мере 50 мкг/мл, по меньшей мере 55 мкг/мл, по меньшей мере 60 мкг/мл, по меньшей мере 65 мкг/мл, по меньшей мере 70 мкг/мл, по меньшей мере 75 мкг/мл, по меньшей мере 80 мкг/мл, по меньшей мере 85 мкг/мл, по меньшей мере 90 мкг/мл, по меньшей мере 95 мкг/мл или по меньшей мере 100 мкг/мл. В некоторых случаях субъект выбран для лечения, если его уровень CRP составляет по меньшей мере 30 мкг/мл. В некоторых случаях субъект выбран для лечения, если его уровень CRP составляет по меньшей мере 50 мкг/мл.

В некоторых случаях субъект выбран для лечения, если он находится на уровне 4 или 5 по 9-балльной порядковой шкале категорий (ordinal category scale, OCS) ВОЗ для COVID-19, как показано на фигуре 23.

Образцы

Образец может содержать или может быть получен из: порции крови; порции сыворотки, полученной из крови субъекта, которая может содержать жидкую часть крови, полученную после удаления фибринового сгустка и клеток крови; порции сока поджелудочной железы; образца ткани или биоптата; или клеток, выделенных из указанного субъекта.

Образец может быть взят из любой ткани или физиологической жидкости. В некоторых аспектах образец может содержать или может быть получен из образца ткани, биоптата, материала после резекции или выделенных клеток от указанного субъекта.

В некоторых аспектах образец представляет собой образец ткани.

В некоторых аспектах образец взят из физиологической жидкости, более предпочтительно из жидкости, которая циркулирует по телу. Соответственно, образец может представлять собой образец крови или образец лимфы. В некоторых случаях образец представляет собой образец мочи или образец слюны.

В некоторых случаях образец представляет собой образец крови или образец, полученный из крови. Образец, полученный из крови, может представлять собой выбранную фракцию крови субъекта, например, выбранную содержащую клетки фракцию или фракцию плазмы или сыворотки.

Выбранная содержащая клетки фракция может содержать представляющие интерес типы клеток, которые могут включать лейкоциты (WBC), в частности мононуклеарные клетки периферической крови (PBC) и/или гранулоциты, и/или эритроциты (RBC). Соответственно, способы в соответствии с настоящим раскрытием могут включать детекцию маркерного полипептида или нуклеиновой кислоты в крови, в лейкоцитах, мононуклеарных клетках периферической крови, гранулоцитах и/или эритроцитах.

Образец может быть свежим или архивным. Например, архивный образец ткани может быть взят при первой постановке диагноза субъекту или при биопсии в случае рецидива. В некоторых аспектах образец представляет собой свежий биоптат.

Статус субъекта

Субъект может представлять собой животное, млекопитающее, плацентарное млекопитающее, сумчатое млекопитающее (например, кенгуру, вомбата), однопроходное яйцекладущее (например, утконоса), грызуна (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь), мышиных (например, мышь), зайцеобразных (например, кролика), птичьих (например, птицу), псовых (например, собаку), кошачьих (например, кошку), лошадиных (например, лошадь), свинообразных (например, свинью), овечьих (например, овцу), крупный рогатый скот (например, корову), примата, обезьяньих (например, обезьяну или человекообразную обезьяну), обезьяну (например, мартышку, бабуина), человекообразную обезьяну (например, гориллу, шимпанзе, орангутана,

гиббона) или человека. В предпочтительных вариантах реализации субъект представляет собой человека.

5 Кроме того, субъект может представлять собой любую из его форм развития, например плод.

В настоящем документе термины «субъект», «пациент» и «индивидуум» используются взаимозаменяемо.

10 В некоторых случаях субъект имеет, подозревается на присутствие или имеет поставленный диагноз вирусной инфекции.

15 В некоторых аспектах, раскрытых в настоящем документе, субъект имеет, или подозревается на присутствие, или был идентифицирован как имеющий риск, или имеет поставленный диагноз иммунного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, тромбоза, диабета, нарушения, связанного с иммунной контрольной точкой, или фиброзного нарушения (фиброза), такого как косоглазие, склеродермия, келоид, нефрогенный системный фиброз, легочный фиброз, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), кистозный фиброз (КФ), системный склероз, сердечный фиброз, неалкогольный
20 стеатогепатит (НАСГ), другие типы фиброза печени, первичный билиарный цирроз, почечный фиброз, рак и атеросклероз.

Контроли

25 В некоторых аспектах экспрессию гена-мишени у субъекта сравнивают с экспрессией гена-мишени в контроле. Контроли являются подходящими для подтверждения достоверности окрашивания и для идентификации экспериментальных артефактов.

30 Предпочтительно контроль представляет собой образец из сопоставимого неопластического нарушения, которое не характеризуется присутствием клеток, имеющих фенотип персистирующей клетки, как определено одним или более признаками, описанными в настоящем документе.

35 Контроль может представлять собой эталонный образец или эталонный набор данных. Эталон может представлять собой образец, который ранее был получен от подходящего в известной степени субъекта. Эталон может представлять собой набор данных, полученный в результате анализа эталонного образца.

40 Контроли могут представлять собой положительные контроли, для которых установлены присутствие или известный уровень экспрессии маркера(ов), или отрицательные контроли, для которых установлены отсутствие или низкий уровень экспрессии молекулы-мишени.

Контроли могут представлять собой образцы ткани, полученные от субъектов, для которых известно, что они получают полезный эффект от лечения. Ткань может быть того же типа, что и исследуемый образец. Например, образец опухолевой ткани от

субъекта может быть сравнен с контрольным образцом опухолевой ткани от субъекта, для которого известно, что он подходит для лечения, например, субъекта, который ранее ответил на лечение.

5 В некоторых случаях контроль может представлять собой образец, полученный от того же субъекта, что и исследуемый образец. Исследуемые и контрольные образцы могут быть собраны одновременно из, например, разных тканей или областей одной и той же ткани. В качестве альтернативы, исследуемый образец и контрольный образец могут
10 быть взяты из одних и тех же или сходных ткани или области, но в разные моменты времени.

В некоторых случаях контроль представляет собой образец культуры клеток.

15 В некоторых случаях контрольный образец представляет собой образец, собранный у субъекта после лечения AXLi, как раскрыто в настоящем документе.

В некоторых случаях исследуемый образец подвергают анализу до инкубации с антителом для определения уровня фоновой окраски, присущего этому образцу.

20 В некоторых случаях используют контроль изотипа. В качестве контролей изотипа используют антитело того же класса, что и специфичное к мишени антитело, но не являющееся иммунореактивным в отношении образца. Такие контроли подходят для распознавания неспецифических взаимодействий специфичного к мишени антитела.

25 Способы могут включать гематопатологическую интерпретацию морфологии и иммуногистохимии для обеспечения точной интерпретации результатов исследования. Способ может включать подтверждение того, что паттерн экспрессии коррелирует с ожидаемым паттерном. Например, если анализируют количество первого белка-мишени и/или экспрессию второго белка-мишени, то способ может включать подтверждение того, что в исследуемом образце наблюдается экспрессия в виде
30 окрашивания мембраны, с цитоплазматическим компонентом. Способ может включать подтверждение того, что отношение целевого сигнала к шуму выше порогового уровня, что обеспечивает четкое различие между специфическим и неспецифическим фоновым сигналами.

35

Способы лечения

Термин «лечение», используемый в настоящем документе в контексте лечения состояния, относится в целом к лечению и терапии, будь то человека или животного (например, в ветеринарии), которые обеспечивают достижение некоторого желаемого
40 терапевтического эффекта, например, ингибирования прогрессирования состояния, и включает снижение скорости прогрессирования, остановку скорости прогрессирования, регрессию состояния, улучшение состояния и излечение состояния. Указанный термин также включает лечение в качестве профилактической меры (то есть профилактику, предотвращение).

45

Как правило, в способах лечения, описанных в настоящем документе, агенты (например, AXLi) вводят в терапевтически или профилактически эффективном количестве.

- 5 Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» в настоящем документе относится к такому количеству активного соединения или материала, композиции или дозы, содержащих активное соединение, которое является эффективным для получения некоторого желаемого терапевтического эффекта, соизмеримого с разумным соотношением польза/риск, при введении в соответствии с
- 10 желаемой схемой лечения.

- Аналогичным образом, термин «профилактически эффективное количество» в настоящем документе относится к такому количеству активного соединения или материала, композиции или дозы, содержащих активное соединение, которое является
- 15 эффективным для получения некоторого желаемого профилактического эффекта, соизмеримого с разумным соотношением польза/риск, при введении в соответствии с желаемой схемой лечения.

- Как правило, субъекты, получающие лечение, нуждаются в описанном лечении.
- 20

- В настоящем документе раскрыты способы терапии. Также предложен способ лечения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества AXLi. Термин «терапевтически эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для наблюдения полезного эффекта у
- 25 субъекта. Такой полезный эффект может представлять собой по меньшей мере облегчение по меньшей мере одного симптома. Фактическое вводимое количество, а также скорость и период введения будут зависеть от природы и тяжести состояния, которое лечат. Назначение лечения, например, решения относительно дозы, входит в сферу ответственности врачей общей практики и других лечащих врачей. Субъект
- 30 может быть подвергнут исследованию для определения его соответствия необходимым критериям для получения лечения в соответствии со способами, раскрытыми в настоящем документе. Способ лечения может включать стадию определения соответствия субъекта необходимым критериям для лечения с применением способа, раскрытого в настоящем документе.

- 35 Лечение может включать введение AXLi отдельно или в дополнительной комбинации с другими видами лечения, либо одновременно, либо последовательно, в зависимости от состояния, подлежащего лечению.

- 40 Композиции в соответствии с настоящим раскрытием предпочтительно представляют собой фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим раскрытием и предназначенные для применения в соответствии с настоящим раскрытием могут содержать, в дополнение к активному ингредиенту, то есть соединению конъюгата, фармацевтически приемлемое вспомогательное
- 45 вещество, носитель, буфер, стабилизатор или другие материалы, хорошо известные

специалистам в данной области техники. Такие материалы должны быть нетоксичными и не должны влиять на эффективность активного ингредиента. Точная природа носителя или другого материала будет зависеть от пути введения, который может представлять собой пероральное введение или введение посредством инъекции, например, кожное, подкожное или внутривенное.

Фармацевтические композиции для перорального введения могут находиться в форме таблеток, капсул, порошков или жидкостей. Таблетка может содержать твердый носитель или адъювант. Жидкие фармацевтические композиции обычно содержат жидкий носитель, такой как вода, нефтяное масло, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Могут быть включены физиологический солевой раствор, раствор декстрозы или другого сахара или гликоли, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. Капсула может содержать твердый носитель, такой как желатин.

Для внутривенной, кожной или подкожной инъекции или инъекции в месте поражения активный ингредиент будет находиться в форме парентерально приемлемого водного раствора, который является апирогенным и имеет подходящие pH, изотоничность и стабильность. Квалифицированные специалисты в данной области техники способны хорошо готовить подходящие растворы с использованием, например, изотонических переносящих сред, таких как раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, лактатный раствор Рингера для инъекций. При необходимости могут быть включены консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки.

В некоторых вариантах реализации способов лечения, описанных в настоящем документе, AXLi содержится в фармацевтической композиции, необязательно дополнительно содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Дозирование

Специалисту в данной области техники будет понятно, что подходящие дозы AXLi и композиций, содержащих активный элемент, могут варьировать от субъекта к субъекту. Определение оптимальной дозы будет, как правило, включать установление баланса между уровнем терапевтического эффекта и любым риском или неблагоприятными побочными эффектами. Выбранный уровень дозы будет зависеть от множества факторов, включая, но не ограничиваясь ими, активность конкретного соединения, путь введения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения и/или материалы, применяемые в комбинации, тяжесть состояния и вид, пол, возраст, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и предыдущий медицинский анамнез субъекта. Количество соединения и путь введения в конечном итоге будут определяться по усмотрению лечащего врача, ветеринара или клинициста, хотя, как правило, доза будет выбрана для достижения в месте действия локальных концентраций, которые обеспечивают

желаемый эффект не вызывая существенных вредных или неблагоприятных побочных эффектов.

В некоторых аспектах доза AXLi определяется экспрессией первого маркера, обнаруживаемого в образце, полученном от субъекта. Таким образом, уровень или локализация экспрессии первого маркера в образце может указывать на то, что требуется более высокая или более низкая доза AXLi. Например, высокий уровень экспрессии первого маркера может указывать на то, что подходящей будет более высокая доза AXLi. В некоторых случаях высокий уровень экспрессии первого маркера может указывать на необходимость введения другого агента в дополнение к AXLi. Например, введения AXLi в сочетании со вторым агентом. Высокий уровень экспрессии первого маркера может указывать на необходимость более интенсивной терапии.

В некоторых аспектах уровень дозы определяется экспрессией первого белка-мишени, такого как AXL, на клетках в образце, полученном от субъекта. Например, если новообразование-мишень состоит из неопластических клеток, экспрессирующих первый белок-мишень, или содержит эти клетки.

В некоторых аспектах уровень дозы определяется экспрессией первого белка-мишени, такого как AXL, на клетках, ассоциированных с тканью-мишенью.

Введение можно осуществлять в виде одной дозы, непрерывно или с промежутками (например, в виде отдельных доз с подходящими интервалами) в течение всего курса лечения. Способы определения наиболее эффективных средств и дозы для введения хорошо известны специалистам в данной области техники и будут варьировать в зависимости от состава, применяемого для терапии, цели терапии, клетки-мишени(клеток-мишеней), подлежащей(их) лечению, и субъекта, подлежащего лечению. Однократное или многократные введения можно осуществлять с применением уровня дозы и схемы, выбираемыми лечащим врачом, ветеринаром или клиницистом.

Как правило, подходящая доза каждого активного соединения находится в диапазоне от примерно 100 нг до примерно 25 мг (чаще от примерно 1 мкг до примерно 10 мг) на килограмм массы тела субъекта в сутки. Если активное соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство или тому подобное, то вводимое количество рассчитывают на основе исходного соединения и, соответственно, используемая фактическая масса пропорционально увеличена.

В одном из вариантов реализации каждое активное соединение вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой введения: примерно 100 мг, 3 раза в сутки.

В одном из вариантов реализации каждое активное соединение вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой введения: примерно 150 мг, 2 раза в сутки.

В одном из вариантов реализации каждое активное соединение вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой введения: примерно 200 мг, 2 раза в сутки.

5

Однако в одном из вариантов реализации каждое соединение конъюгата вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой введения: примерно 50 или примерно 75 мг, 3 или 4 раза в сутки.

- 10 В одном из вариантов реализации каждое соединение конъюгата вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой введения: примерно 100 или примерно 125 мг, 2 раза в сутки.

Антитела

- 15 В настоящем документе термин «антитело» используется в самом широком смысле и конкретно охватывает моноклональные антитела, поликлональные антитела, димеры, мультимеры, полиспецифичные антитела (например, биспецифичные антитела), интактные антитела (также описанные как «полноразмерные» антитела) и фрагменты антител, при условии что они демонстрируют желаемую биологическую активность,
- 20 например, способность связывать первый белок-мишень (Miller *et al* (2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861). Антитела могут быть мышинными, человеческими, гуманизированными, химерными, или могут быть получены от других видов, таких как кролик, коза, овца, лошадь или верблюд.
- 25 Антитело представляет собой белок, вырабатываемый иммунной системой, который способен распознавать и связывать специфический антиген. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York). Антиген-мишень, как правило, содержит многочисленные сайты связывания, также называемые эпитопами, распознаваемые областями, определяющими
- 30 комплементарность (CDR), ряда антител. Каждое антитело, специфично связывающееся с отличным от других эпитопом, имеет отличную от других антител структуру. Таким образом, одному антигену может соответствовать более одного антитела. Антитело может содержать полноразмерную молекулу иммуноглобулина или иммунологически активную часть полноразмерной молекулы иммуноглобулина, то есть
- 35 молекулу, содержащую антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифично связывает представляющий интерес антиген-мишень или его часть, при этом такие мишени включают, но не ограничиваются ими, раковые клетки или клетки, вырабатывающие аутоиммунные антитела, ассоциированные с аутоиммунным заболеванием. Иммуноглобулин может быть представителем любого типа (например,
- 40 IgG, IgE, IgM, IgD и IgA), класса (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подкласса или аллотипа (например, G1m1, G1m2, G1m3, не являющегося G1m1 аллотипа[то есть любого аллотипа, отличного от G1m1], G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 и Km3 человека) молекулы иммуноглобулина.

Иммуноглобулины могут быть получены от любого вида, включая происхождение от человека, мыши или кролика.

«Фрагменты антител» содержат часть полноразмерного антитела, как правило, его антигенсвязывающую или вариабельную область. Примеры фрагментов антител включают Fab, Fab', F(ab')₂ и scFv-фрагменты; диатела; линейные антитела; фрагменты, полученные с помощью экспрессионной библиотеки Fab, антиидиотипические (анти-Id) антитела, CDR (области, определяющие комплементарность) и эпитопсвязывающие фрагменты любых из перечисленных выше, которые иммуноспецифично связываются с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами, одноцепочечные молекулы антител; и полиспецифичные антитела, образованные из фрагментов антител.

В настоящем документе термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, то есть отдельные антитела, составляющие популяцию, являются идентичными за исключением возможных природных мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела являются высокоспецифичными и направлены против единственного антигенного сайта. Кроме того, в отличие от препаратов поликлональных антител, которые содержат различные антитела, направленные против различных детерминант (эпитопов), каждое моноклональное антитело направлено против единственной детерминанты на антигене. В дополнение к своей специфичности, моноклональные антитела имеют преимущество, заключающееся в том, что они могут быть синтезированы без контаминации другими антителами. Определение «моноклональное» относится к характеристике антитела, указывающей на его получение из по существу гомогенной популяции антител, и оно не подразумевает получение антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные антитела для применения в соответствии с настоящим раскрытием могут быть получены методом гибридомы, впервые описанным в источнике Kohler *et al* (1975) *Nature* 256:495, или могут быть получены методами рекомбинантной ДНК (см. US 4816567). Моноклональные антитела также могут быть выделены из фаговых библиотек антител с использованием методик, описанных в источниках Clackson *et al* (1991) *Nature*, 352:624-628; Marks *et al* (1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597, или из трансгенных мышей, несущих полностью человеческую иммуноглобулиновую систему (Lonberg (2008) *Curr. Opinion* 20(4):450-459).

В настоящем документе моноклональные антитела конкретно включают «химерные» антитела, в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных от конкретного вида или принадлежащих к конкретному классу или подклассу антител, тогда как остальная(ые) часть(и) цепи(ей) идентична(ы) или гомологична(ы) соответствующим последовательностям в антителах, полученных от другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также фрагменты таких антител, при условии что они демонстрируют желаемую биологическую активность (US 4816567; и Morrison *et al* (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855). Химерные антитела включают

«приматизированные» антитела, содержащие антигенсвязывающие последовательности переменных доменов, полученные от отличного от человека примата (например, мартышки или человекообразной обезьяны), и последовательности константной области человека.

В настоящем документе «интактное антитело» представляет собой антитело, содержащее домены VL и VH, а также константный домен легкой цепи (CL) и константные домены тяжелой цепи, CH1, CH2 и CH3. Константные домены могут представлять собой константные домены с природной последовательностью (например, константные домены с природной последовательностью человека) или варианты их аминокислотной последовательности. Интактное антитело может обладать одной или более «эффекторными функциями», которые относятся к биологической активности, приписываемой Fc-области (Fc-области природной последовательности или Fc-области варианта аминокислотной последовательности) антитела. Примеры эффекторных функций антител включают связывание C1q; комплементзависимую цитотоксичность; связывание Fc-рецептора; антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ); фагоцитоз; и понижающую регуляцию рецепторов клеточной поверхности, таких как В-клеточный рецептор и BCR.

В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей, интактные антитела могут быть отнесены к различным «классам». Существуют пять основных классов интактных антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из них могут быть дополнительно разделены на «подклассы» (изотипы), например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2. Константные домены тяжелых цепей, которые соответствуют различным классам антител, называются α , δ , ϵ , γ и μ , соответственно. Субъединичные структуры и трехмерные конфигурации различных классов иммуноглобулинов хорошо известны.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Варианты реализации и эксперименты, иллюстрирующие принципы настоящего раскрытия, обсуждаются далее со ссылкой на прилагаемые чертежи, на которых:

Фигура 1

AXL способствует развитию вирусной инфекции посредством двух различных механизмов.

- (А) Облегчение прикрепления и проникновения вируса. Оболочечные вирусы экспонируют фосфатидилсерин (ФС), который распознается доменом GLA GAS6. GAS6, который обладает высокой аффинностью (30 пМ) в отношении внеклеточного домена AXL, облегчает прикрепление вируса к клеткам путем связывания рецептора AXL (1). Связанная вирусная частица может проникать в клетку путем фагоцитоза, имитируя нормальный эффероцитоз апоптотических клеточных телец (2).

(В) Подавление ответа интерферона I типа. Связывание AXL вирусными частицами также стимулирует активацию рецептора, который, посредством взаимодействия с рецептором ИФН I типа (IFNAR), индуцирует экспрессию SOCS1 и SOCS3, ключевых отрицательных регуляторов сигнальных путей ИФН и цитокинов. Индуцированный передачей сигнала AXL ответ на вирусную инфекцию приводит к снижению экспрессии нескольких генов, ассоциированных с выработкой ИФН I типа, тем самым ослабляя врожденный противовирусный ответ и способствуя репликации вируса. Селективный ингибитор киназы AXL бемцентиниб блокирует активацию и передачу сигнала рецептора AXL, необходимые для обоих этих механизмов, что приводит к уменьшению проникновения и репликации вируса.

Фигура 2

Суммарные средние значения вирусной нагрузки (СТ) относительно гена гипоксантингуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT) в клетках после добавления 0,1 мкл или 0,01 мкл или 0,001 мкл раствора вируса в присутствии (столбцы «BGB») или в отсутствие (столбцы «ДТ» или «Нокаут») 1 мкМ бемцентиниба (см. пример 1).

(А) Клетки дикого типа.

(В) Клетки с нокаутом гена ISG15.

Фигура 3

Анализ *in vitro* действия бемцентиниба на инфекцию бета-коронавируса мышей (вируса гепатита мышей, MHV) в мышинных макрофагах, полученных из костного мозга (mBMDM) (см. пример 4).

(А) Бемцентиниб ингибирует инфекцию MHV в мышинных макрофагах из костного мозга (mBMDM). mBMDM выделяли из бедренной кости, прикрепляли к планшетам для тканевых культур и инкубировали в присутствии 20 нг/мл мышинного макрофагального колониестимулирующего фактора (MCSF) в течение 6 дней для обеспечения созревания. Лунки с повторностями, содержащие ~250000 клеток в формате 96-луночного планшета, инфицировали при множественности заражения (MOI) 0,01. Через 24 ч после инфицирования клетки промывали и выделяли РНК. Уровни экспрессии гена спайкового белка MHV и гена домашнего хозяйства, циклофилина, оценивали посредством количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (КОТ-ПЦР), n = 3.

(В) Бемцентиниб снижает вирусную нагрузку в BMDM дикого типа (ДТ). Клетки предварительно обрабатывали 1 мкМ бемцентиниба, и лекарственное средство оставляли с

клетками на весь период инфекции. РНК из инфицированных клеток собирали через 24 ч после инфицирования и определяли вирусную нагрузку посредством кОТ-ПЦР. (Ген домашнего хозяйства не обязательно представлял собой ген циклофилина). Несмотря на то, что снижение вирусной нагрузки в других клетках не было статистически значимым, неизменно наблюдалась тенденция к снижению вирусной нагрузки в присутствии бемцетиниба.

Фигура 4

Инфекции экспрессирующих люциферазу псевдовироионов вируса везикулярного стоматита (VSV) в клетках HEK 293T, трансфицированных факторами проникновения в отдельности или в комбинации с hACE2. Через 48 ч после трансфекции вирус добавляли к клеткам на 24 ч, после чего клетки лизировали и определяли активность люциферазы. A-B) AXL и TIM-1 синергически действуют с hACE2 с увеличением зависимого от спайкового белка SARS-CoV-2 проникновения (A), но без увеличения зависимого от гликопротеина вируса Ласса проникновения (B). C) TIM-4 увеличивает зависимое от спайкового белка SARS-CoV-2 проникновение в клетки HEK 293T, но Tyro3 не обладает таким эффектом. D) Низкие, но не высокие концентрации экспрессирующей TMPRSS2 плазмиды увеличивают зависимое от hACE2 проникновение SARS-CoV-2.

Фигура 5

Клетки HEK 293T, трансфицированные низкими уровнями hACE2, а также AXL или TIM-1, и инфицированные SARS-CoV-2, через 48 ч после трансфекции. РНК из инфицированных клеток собирали через 24 ч. Показаны данные исследований методом кОТ-ПЦР, нормализованные относительно инфекции в отсутствие hACE2. Уровни экспрессии вируса были нормализованы относительно гена домашнего хозяйства GAPDH.

Фигура 6

Ингибирование hACE2-зависимой инфекции псевдовироионов VSV, кодирующих спайковый белок SARS-CoV-2 (VSV/спайк SARS-CoV-2), под действием E64 или камостата в клетках HEK 293T. Трансфекцию плазмидами, экспрессирующими различные рецепторы, осуществляли как показано на фигуре 3. Через двадцать четыре часа клетки инфицировали эквивалентными количествами псевдовироионов VSV-люцифераза/спайк SARS-CoV-2 в присутствии или в отсутствие E64 или камостата. Люминесценцию оценивали через 24 ч.

Фигура 7

Эндогенная экспрессия на клеточной поверхности белков, ассоциированных с проникновением SARS-CoV-2. Клетки открепляли с помощью ЭДТА, и экспрессию на поверхности детектировали с

применением соответствующих первичных антител и далее конъюгированных с Alexa 647 вторичных антител посредством проточной цитометрии.

Фигура 8

Ингибирование зависящего от спайкового белка SARS-CoV-2 проникновения. А) Инфекция псевдовироионов VSV/SARS-CoV-2-GFP в клетках Vero E6 в присутствии бемцентиниба или липосом ФС в указанных дозах. Экспрессию GFP оценивали через 24 ч посредством проточной цитометрии. К культурам добавляли количество вируса, достаточное для достижения инфицирования ~30% клеток, обработанных вирусом отдельно, поскольку это значение находится на линейном участке кривой заражения. В и С) Вирусная нагрузка инфекции SARS-CoV-2 ДТ в клетках CalU3 (MOI = 5) (В) или Vero E6 (MOI = 0,0015) (С) через 24 ч в присутствии ингибиторов, указанных на панелях. К клеткам CalU3 добавляли большее количество вируса, поскольку эти клетки являются относительно малопермиссивными для инфекции SARS-CoV-2. Диапазон значений MOI исследовали на клетках Vero E6 и получали сходные данные.

Фигура 9

Оценка связывания SARS-CoV-2 с клетками Vero E6. Клетки инкубировали с вирусом (MOI = 5) и указанными препаратами при 15 °С в течение 60 мин. Затем некоторые клетки обрабатывали трипсином для удаления связанного вируса. Все клетки тщательно промывали для удаления несвязанного вируса и подвергали экстракции для получения РНК. Вирусная нагрузка была определена и нормализована относительно гена GAPDH клетки-хозяина. Представлен один из 3 различных экспериментов, дающих сходные результаты.

Фигура 10

Значительное снижение содержания транскриптов MHV в клетках A549-hACE2 (слева) и клетках Vero E6 (справа). Клетки инфицировали в присутствии или в отсутствие 1 мкМ бемцентиниба и инфицировали SARS-CoV-2 в течение 24 ч. Выделяли РНК и проводили ее секвенирование.

Фигура 11

Способность 6-дневных hMDM, подвергнутых созреванию под действием макрофагального колониестимулирующего фактора, поддерживать инфекцию SARS-COV-2. Инфицирование проводили в отсутствие или в присутствии hACE2. Кроме того, некоторые клетки экспрессировали AXL или TIM-1 человека. Доставку человеческих генов осуществляли с помощью вирусных векторов Ad5 (MOI = ~50). N = 8-16 (отдельный эксперимент)

Фигура 12

Способность SARS-CoV-2 инфицировать культуры HAE в присутствии камостата, бемцентиби или E64. Показаны дубликаты культур из HAE от 3 различных доноров.

Фигура 13

Иллюстративные данные, полученные на трех линиях опухоли легкого, предоставленных профессором John Minna, которые поддерживают инфекцию SARS-COV-2, чувствительную как к E64, так и к бемцентибибу.

Фигура 14

Способность ингибиторов рецепторов ФС уменьшать инфекцию SARS-Cov-2 в клетках Huh7.

Фигура 15

Поликлональные сыворотки против hACE2 не ингибируют зависимость от спайкового белка SARS-CoV-2 инфекцию. Антисыворотки в указанных выше концентрациях добавляли примерно за 1 час до инфицирования и оставляли в культуре на 24-часовой период инфицирования.

Фигура 16

(A) Исследования на клетках Vero E6, в ходе которых было обнаружено, что бемцентибиб был высокоэффективным в отношении ингибирования зависимость от спайкового белка SARS-CoV-2 проникновения, но тилвестамаб не обладал таким эффектом. В этом эксперименте использовали псевдовирioны VSV/спайк SARS-CoV-2.

(B) Тилвестамаб не влияет на инфекцию SARS-CoV-2 в клетках CalU3.

Фигура 17

Присутствие MHV в печени инфицированных мышей C57BL/6 на 3 день после инфицирования. Вирус вводили внутривенно. Анализ содержания вируса осуществляли посредством титрования осветленных гомогенатов печени на линии мышечных клеток CEACAM+ (A) или посредством КОТ-ПЦР (B-C). Если виды обработки сгруппированы с $n = 5$, то статистическая значимость не достигается.

Фигура 18

Вирусная нагрузка на 10 день после инфицирования 50000 инф. ед. MHV. Те же данные, что и на фигуре 17C. Однако в этом случае объединены группа необработанных мышей и группа мышей, получавших только носитель, которым вводили 50000 инф. ед. MHV. При сравнении с использованием с t-критерия Стьюдента получавшая бемцентибиб группа в этом случае имеет значительно сниженную вирусную нагрузку.

Фигура 19

Изменения экспрессии генов, связанных с интерфероном, на 3 день в селезенках мышей C57BL/6, инфицированных 500 инф. ед. MNV, в присутствии контрольного носителя (левый столбец в каждой паре) или бемцентиби (правый столбец в каждой паре).

5

Фигура 20

Экспрессия генов, связанных с ИФН, в печени мышей, получавших контрольный носитель, на 3 день после инфицирования 500 инф. ед. MNV. А) Гены, экспрессия которых повышается в 2 раза под действием бемцентиби. В) Гены, экспрессия которых повышается в 1,5 раза под действием бемцентиби. Мыши, получавшие носитель (черные столбцы) или бемцентиби (красные столбцы), по сравнению с необработанными мышами. С) Тепловая карта, представляющая изменения экспрессии генов. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) отмечены звездочками.

10

15

Фигура 21

Экспрессия генов, связанных с ИФН, в печени мышей, получавших контрольный носитель, на 3 день после инфицирования 50000 инф. ед. MNV. А) Гены, экспрессия которых повышается в 2 раза под действием бемцентиби. В) Гены, экспрессия которых повышается в 1,5 раза под действием бемцентиби. Мыши, получавшие носитель (черные столбцы) или бемцентиби (красные столбцы), по сравнению с необработанными мышами. С) Тепловая карта, представляющая изменения экспрессии генов. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) отмечены звездочками.

20

25

Фигура 22

Модель двойного пути проникновения SARS-COV-2.

30

Фигура 23

9-балльная порядковая шкала категорий (OCS) ВОЗ для COVID-19, показывающая подгруппы пациентов, получавших бемцентиби (затененная область в столбце «BGBC020»)

35

Фигура 24

Схема исследований BGBC020 и ACCORD-2

Фигура 25

Промежуточные результаты исследования BGBC020: Первичная конечная точка: стратифицирована по исходному уровню CRP – 50 мг/л. Панель (А) соответствует CRP < 50 мг/л, панель (В) соответствует CRP ≥ 50 мг/л.

40

45

Фигура 26

Промежуточные результаты исследования BGBC020: Первичная конечная точка: стратифицирована по исходному уровню CRP – 30 мг/л. Панель (A) соответствует CRP < 30 мг/л, панель (B) соответствует CRP ≥ 30 мг/л.

5

Фигура 27

Промежуточные результаты исследования BGBC020: Вторичная конечная точка: время до достижения оценки ≤ 2 по шкале NEWS2. Отношение рисков (ДИ 95%) = 1,10 (0,70, 1,73).

10

Фигура 28

Промежуточные результаты исследования BGBC020: Вторичная конечная точка: предотвращение ухудшения по шкале ВОЗ на 2, 8, 15 и 29 дни. Панель (A) = ухудшение на 1 балл по шкале ВОЗ, панель (B) = ухудшение на 2 балла по шкале ВОЗ, панель (C) = ухудшение на 3 балла по шкале ВОЗ. В течение всего периода лечения в ходе исследования лечение бемцетинибом было ассоциировано с меньшей долей отдельных пациентов, испытывающих ухудшение, по сравнению со стандартным лечением в отдельности.

15

20

Фигура 29

Оценка вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в слюне пациентов, получавших лечение бемцетинибом в исследовании BGBC020.

25

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO. 1 [Тяжелая цепь 10C9 CDR1]
DYNFTRYIIN

5

SEQ ID NO. 2 [Тяжелая цепь 10C9 CDR2]
WIYPGTGDSKYNEKFKG

SEQ ID NO. 3 [Тяжелая цепь 10C9 CDR3]
NGNYWYFDV

10

SEQ ID NO. 4 [Легкая цепь 10C9 CDR1]
RSSKSLLHSNGNTYLY

SEQ ID NO. 5 [Легкая цепь 10C9 CDR2]
RMSNLAS

15

SEQ ID NO. 6 [Легкая цепь 10C9 CDR3]
MQHREYPFT

20

SEQ ID NO. 7 [Тяжелая цепь 10G5 CDR1]
GYSFTDFYIN

SEQ ID NO. 8 [Тяжелая цепь 10G5 CDR2]
RIFPGGDNTYYNEKFKG

25

SEQ ID NO. 9 [Тяжелая цепь 10G5 CDR3]
RGLYYAMDY

SEQ ID NO. 10 [Легкая цепь 10G5 CDR1]
RSSQSLVHSNGIPYLH

30

SEQ ID NO. 11 [Легкая цепь 10G5 CDR2]
RVSNRFS

35

SEQ ID NO. 12 [Легкая цепь 10G5 CDR3]
SQGTHVPPT

SEQ ID NO. 13 [hu10G5 VH(GH1)]

40

EVQLVQSGAGLVQPGGSRVRLSCAASGYSTDFYINWVRQAPGKGLEWIARIFPGGDNTYY
NEKFKGRFTLSADTSSSTAYLQLNSLRAEDTAVYYCARRGLYYAMDYWGQGTLTVSS

SEQ ID NO. 14 [hu10G5 VH(GH2)]

45

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSTDFYINWVRQAPGKGLEWVARIFPGGDNTYY
NEKFKGRFTLSADTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLYYAMDYWGQGTLTVSS

SEQ ID NO. 15 [hu10G5 VL(GL1)]

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGIPYLHWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCSQGTHVPPTFGQGTKVEIK

5 **SEQ ID NO. 16 [hu10G5 VL(GL2)]**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGIPYLHWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFS
GVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCSQGTHVPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO. 17 [Тяжелая цепь 10G5 GH1]

10 EVQLVQSGAGLVQPGGSVRLSCAASGYSTDFYINWVRQAPGKGLEWIARIFPGGDNTYY
NEKFKGRFTLSADTSSSTAYLQLNSLRAEDTAVYYCARRGLYYAMDYWGQGTLLTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
15 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO. 18 [Тяжелая цепь 10G5 GH2]

20 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSTDFYINWVRQAPGKGLEWVARIFPGGDNTYY
NEKFKGRFTLSADTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLYYAMDYWGQGTLLTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
25 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ
VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO. 19 [Легкая цепь 10G5 GL1]

30 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGIPYLHWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFS
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCSQGTHVPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

35 **SEQ ID NO. 20 [Легкая цепь 10G5 GL2]**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGIPYLHWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFS
GVPSRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCSQGTHVPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

40

ЗАЯВЛЕННОЕ ИЗОБРЕТЕНИЕ

1. Способ лечения вирусной инфекции у субъекта, включающий введение
указанному субъекту эффективного количества ингибитора активности или экспрессии
AXL (AXLi).
2. Способ предотвращения или уменьшения передачи вирусной инфекции, где
указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества
ингибитора активности или экспрессии AXL (AXLi).
3. Способ увеличения клиренса вируса из организма субъекта, где указанный
способ включает введение субъекту эффективного количества ингибитора активности
или экспрессии AXL (AXLi).
4. Способ по любому из пп. 1-3, где указанная вирусная инфекция представляет
собой коронавирусную инфекцию.
5. Способ по любому из пп. 1-4, где указанная вирусная инфекция представляет
собой альфалетовирусную инфекцию.
6. Способ по любому из пп. 1-4, где указанная вирусная инфекция представляет
собой ортокоронавирусную инфекцию.
7. Способ по любому из пп. 1-4 или 6, где указанная вирусная инфекция
представляет собой альфакоронавирусную инфекцию.
8. Способ по любому из пп. 1-4 или 6, где указанная вирусная инфекция
представляет собой бетакоронавирусную инфекцию.
9. Способ по любому из пп. 1-4 или 6, где указанная вирусная инфекция
представляет собой гаммакоронавирусную инфекцию.
10. Способ по любому из пп. 1-4 или 6, где указанная вирусная инфекция
представляет собой дельтакоронавирусную инфекцию.
11. Способ по любому из пп. 1-4, 6 или 8, где указанная вирусная инфекция
представляет собой бетакоронавирусную инфекцию линии В.
12. Способ по любому из пп. 1-4, 6, 8 или 11, где указанная вирусная инфекция
представляет собой инфекцию SARS-CoV.
13. Способ по любому из пп. 1-4, 6, 8 или 11, где указанная вирусная инфекция
представляет собой инфекцию SARS-CoV-2.

14. Способ по п. 13, где инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом, содержащим мутацию в положении E484, необязательно где указанная мутация представляет собой замену E484K.
- 5 15. Способ по любому из пп. 13 или 14, где инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом, содержащим мутацию в положении N501, при этом необязательно мутация представляет собой замену N501Y.
- 10 16. Способ по любому из пп. 13-15, где инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом, содержащим мутацию в положении K417, необязательно где мутация представляет собой замену K417N или K417T.
- 15 17. Способ по любому из пп. 13-16, где инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом, содержащим мутацию в одном или более положениях L18, L242-244, D80, D215, D614 и A701, необязательно где вариант содержит мутацию в каждом из положений.
- 20 18. Способ по любому из пп. 13-16, где инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом, содержащим одну или более мутаций L18F, ΔL242-244, D80A, D215G, D614G и A701V, при этом необязательно указанный вариант содержит все мутации.
- 25 19. Способ по любому из пп. 13-18, где инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом B.1.351.
20. Способ по п. 13, где инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом B.1.1.7.
21. Способ по п. 13, где инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом P.1.
22. Способ по п. 13, где инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом B.1.526.
- 30 23. Способ по любому из пп. 1-4, 6 или 8, где указанная вирусная инфекция представляет собой бетакоронавирусную инфекцию линии C.
- 35 24. Способ по любому из пп. 1-4, 6, 8 или 23, где указанная вирусная инфекция представляет собой инфекцию БВРС-КоВ.
25. Способ по любому из пп. 1-24, где AXLi вводят в комбинации со вторым противовирусным агентом.
- 40 26. Способ по п. 25, где указанный второй противовирусный агент выбран из группы, состоящей из ингибитора протеазы, ингибитора геликазы и ингибитора проникновения в клетку.
- 45 27. Способ по любому из пп. 25 или 26, где указанный второй противовирусный агент выбран из группы, состоящей из: рибавирина, интерферона или их комбинации.

28. Способ по п. 25, где указанный второй противовирусный агент представляет собой ремдесивир.
- 5 29. Способ по любому из пп. 1-28, где AXLi вводят в комбинации с противовоспалительным агентом.
30. Способ по п. 29, где указанный противовоспалительный агент представляет собой кортикостероид.
- 10 31. Способ по п. 29, где указанный противовоспалительный агент представляет собой глюкокортикоидный стероид.
32. Способ по п. 29, где указанный противовоспалительный агент представляет собой дексаметазон.
- 15 33. Способ по любому из пп. 1-32, где AXLi вводят в комбинации с иммуносупрессивным агентом.
34. Способ по п. 33, где указанный иммуносупрессивный агент представляет собой антагонист ИЛ-6.
- 20 35. Способ по п. 33, где указанный иммуносупрессивный агент представляет собой тоцилизумаб.
- 25 36. Способ по любому из пп. 1-35, где указанный AXLi и/или указанный второй противовирусный агент содержится в фармацевтической композиции, необязательно дополнительно содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
- 30 37. Способ по любому из пп. 1-36, где AXLi и/или второй противовирусный агент вводят путем ингаляции.
38. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный субъект является человеком.
- 35 39. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный субъект имеет, подозревается на присутствие или имеет высокий риск возникновения вирусной инфекции.
- 40 40. Способ по любому из предыдущих пунктов, где указанный субъект является специалистом в области здравоохранения.
41. Способ по любому из пп. 1-40, где указанный субъект имеет риск тяжелых симптомов в случае заражения вирусной инфекцией.
- 45

42. Способ по любому из пп. 1-41, где субъект имеет одно или более сопутствующих заболеваний, выбранных из: заболевания дыхательной системы, сердечно-сосудистого заболевания, диабета, гипертонии, рака или подавленной иммунной системы.

5 43. Способ по п. 42, где указанный субъект имеет два или более сопутствующих заболеваний.

44. Способ по п. 43, где указанный субъект имеет три или более сопутствующих заболеваний.

10 45. Способ по любому из пп. 1-44, где возраст субъекта составляет по меньшей мере 60 лет.

15 46. Способ по любому из пп. 1-45, где возраст субъекта составляет по меньшей мере 70 лет.

47. Способ по любому из пп. 1-46, где возраст субъекта составляет по меньшей мере 80 лет.

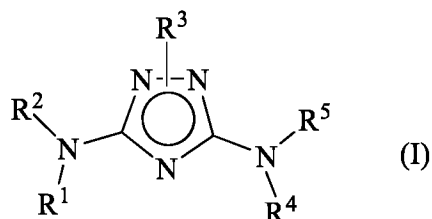
20 48. Способ по любому из пп. 1-47, где указанный субъект является субъектом мужского пола.

49. Способ по любому из пп. 1-48, где уровень CRP у субъекта составляет по меньшей мере 30 мкг/мл.

25 50. Способ по любому из пп. 1-48, где уровень CRP у субъекта составляет по меньшей мере 50 мкг/мл.

30 51. Способ по любому из пп. 1-50, где указанный субъект выбран для лечения на основании присутствия одного или более признаков пп. 39-50.

52. Способ по любому из пп. 1-51, где AXLi представляет собой соединение формулы (I):



35 где:
R¹, R⁴ и R⁵ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, арила, аралкила, -C(O)R⁸, -C(O)N(R⁶)R⁷, и -C(=NR⁶)N(R⁶)R⁷;
R² и R³ каждый независимо представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более
40 заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно

замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного

гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-CN$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2), $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2);

или R^2 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 атомов в кольце, как описано выше, и R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного

гетероарилалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2);

или R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 атомов в кольце, как описано выше, и R^2 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного

гетероарилалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$

$2, -R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2, -R^{13}-N(R^{12})_2, -R^{13}-C(O)R^{12}, -R^{13}-C(O)OR^{12}, -R^{13}-C(O)N(R^{12})_2, -R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}, -R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}, -R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}, -R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}, -R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2);

5 каждый R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, гидроксиалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного гетероарилалкинила, $-R^{10}-OR^8, -R^{10}-CN, -R^{10}-NO_2, -R^{10}-N(R^8)_2, -R^{10}-C(O)OR^8$ и $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, или любой R^6 и R^7 , вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероарил или необязательно замещенный *N*-гетероцикпил;

20 каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила и необязательно замещенного гетероарилалкинила;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи, необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи, необязательно замещенной прямой или разветвленной алкениленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиниленовой цепи;

35 каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи, необязательно замещенной прямой или разветвленной алкениленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиниленовой цепи;

40 каждый R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и $-OR^8$;

каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного

гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероариалалкила, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ и $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, или два R^{12} вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или

необязательно замещенный *N*-гетероарил;
каждый R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи, необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкениленовой цепи; и

каждый R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкениленовой цепи;

в виде выделенного стереоизомера или его смеси, или в виде таутомера или его смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, или *N*-оксида.

64. Способ по любому из пп. 1 - 62, где указанный *AXLi* выбран из группы, состоящей из:

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7-(*S*)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7-(*R*)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-1-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-(7-(*S*)-пирролидин-1-ил-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(ацетамидо)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-((2*R*)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-((метоксикарбонилметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-((2*R*)-2-(карбокси)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4-
(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-
1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4-
(карбокси)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-
триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-
((карбоксиметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-
триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4-
(этоксикарбонилметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-
1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(4-
(карбоксиметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-
15 триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-(пирролидин-1-ил)-
6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-1-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-амино-6,7,8,9-
тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-
(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-
триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((2-
метилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-
25 3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-
((пропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-
диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-
(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-
30 диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-
(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-
диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-
(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-
диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-
(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-
40 3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((1-
циклопентилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-
триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(3-метилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(2-этилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(бут-2-ениламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(бутил(бут-2-енил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-((7*S*)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((метилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и

1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(2-бутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

или их фармацевтически приемлемых солей.

53. Способ по любому из пп. 1-51, где указанный AXLi представляет собой 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7-(*S*)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамин или его фармацевтически приемлемую соль.

54. Способ по любому из пп. 1-51, где указанный AXLi представляет собой бемцетиниб.

55. Способ по любому из пп. 1-51, где указанный AXLi выбран из группы, состоящей из:

- Дуберматиниба (№ CAS 1341200-45-0 ; UNII 14D65TV20J);
- Гилтеритиниба (№ CAS 1254053-43-4 ; UNII 66D92MGC8M);
- Кабозантиниба (№ CAS 849217-68-1 ; UNII 1C39JW444G);
- SGI7079 (№ CAS 1239875-86-5);
- Мерестиниба (№ CAS 1206799-15-6 ; UNII 5OGS5K699E);
- Амуватиниба (№ CAS 850879-09-3 ; UNII SO9S6QZB4R);
- Босутиниба (№ CAS 380843-75-4 ; UNII 5018V4AEZ0);
- Ситраватиниба (№ CAS 1123837-84-2 ; UNII CWG62Q1VTB);
- XL092
- Глезатиниба (№ CAS 936694-12-1; UNII 7Q29OXD98N); и
- фторетиниба (№ CAS 849217-64-7; UNII 81FH7VK1C4).

56. Способ по любому из пп. 1-51, где указанный AXLi представляет собой антитело.

57. Способ по п. 56, где указанное антитело выбрано из группы, состоящей из:

- антитело 1613F12, описанное в WO/2013/064685;
- антитело 110D7, описанное в WO/2014/068139;
- антитело 1003A2, описанное в WO/2014/068139;
- антитело 1024G11, описанное в WO/2014/068139;
- антитело hu10G5, описанное в WO/2017/220695; и
- антитело YW327.6S2, описанное в WO/2011/159980.

58. Способ по п. 56, где указанное антитело содержит 6 CDR, имеющих последовательности SEQ ID NO. 1-6.

59. Способ по п. 56, где указанное антитело содержит 6 CDR, имеющих последовательности SEQ ID NO. 7-12.

60. Способ по п. 56, где указанное антителио содержит:
- домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 13, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 15;
 - 5 - домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 13, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 16;
 - домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO. 14, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO. 15; или
 - 10 - домен VH, имеющий последовательность SEQ ID № 14, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID № 16.
61. Способ по п. 56, где указанное антителио содержит все 6 CDR, содержащихся в:
- домене VH, имеющем последовательность SEQ ID NO: 13, и домене VL, имеющем последовательность SEQ ID NO: 15;
 - 15 - домене VH, имеющем последовательность SEQ ID NO: 13, и домене VL, имеющем последовательность SEQ ID NO: 16;
 - домене VH, имеющем последовательность SEQ ID NO: 14, и домене VL, имеющем последовательность SEQ ID NO: 15; или
 - 20 - домене VH, имеющем последовательность SEQ ID № 14, и домене VL, имеющем последовательность SEQ ID № 16.
62. Способ по п. 56, где указанное антителио представляет собой тилвестамаб.
63. Фармацевтическая композиция, содержащая AXLi по любому из пп. 52-62, и второй противовирусный агент.
- 25 64. Фармацевтическая композиция по п. 5, где второй противовирусный агент является таким, как определено в любом из пп. 25-35.
- 30 65. AXLi по любому из пп. 52-62, композиция, содержащая AXLi по любому из пп. 52-62, или композиция по любому из пп. 63 или 64, для применения в способе лечения по любому из пп. 1-51.
- 35 66. Применение AXLi по любому из пп. 52-62, композиции, содержащей антипролиферативный агент по любому из пп. 52-62, или композиции по любому из пп. 63 или 64, для получения лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, причем указанное лечение включает способ по любому из пп. 1-51.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Бемцентиниб ингибирует инфекцию вируса гепатита мышей в мышинных BMDM

5

Лекарственные средства

Для исследований *in vitro* готовили 1 мкМ раствор бемцентиниба в ДМСО (BGB324/R428, BerGenBio ASA, Берген, Норвегия; на фигурах обозначен как «BGB»).

10 Вирусы

Вирус гепатита мышей (MHV), штамм A59.

MHV представляет собой оболочечный РНК-вирус семейства *Coronaviridae*. Он часто встречается как у диких, так и у лабораторных мышей, передается воздушно-капельным
15 путем, через фомиты и посредством прямого контакта. Этот вирус является высококонтагиозным, хотя и не устойчивым в окружающей среде.

Сообщалось, что интраназальная инокуляция сублетальных доз мышинного MHV-A59, тропического коронавируса, поражающего печень и нейроны, вызывает острую
20 пневмонию и тяжелые повреждения легких у мышей C57BL/6. Воспалительные инфильтрации лейкоцитами, кровоизлияния и фиброз альвеолярных стенок могут наблюдаться через 2-11 дней после инфицирования MHV-A59. Это патологическое проявление ассоциировано с резким подъемом IP-10 и ИФН-γ и умеренным повышением ФНО-α и ИЛ-1β в тканях, но неспособностью организма к
25 противовирусному ответу интерферона I типа. Соответственно, MHV-A59 был предложен в качестве суррогатной мышинной модели острого респираторного дистресс-синдрома, вызываемого инфекциями SARS-CoV и MERS-CoV. [См. Yang, Z., et al., 2014, Virol. Sin. 29, 393–402; <https://doi.org/10.1007/s12250-014-3530-y>.]

30 Клетки

Эксперименты проводили либо на клетках дикого типа (ДТ), либо на клетках с нокаутом гена ISG15 (ISG15 KO). ISG15 представляет собой интерферон (ИФН)-α/β-индуцируемый убиквитин-подобный белок с показанной ролью в противовирусном
35 иммунитете мышей; соответственно, дефектные по гену ISG15 мышинные клетки имеют повышенную восприимчивость к вирусной инфекции (см. Speer et al. 2015, Nat. Comms. 7:11496; doi:10.1038/ncomms11496).

Протокол

Макрофаги, полученные из костного мозга (BMDM), выделяли и подвергали созреванию
40 в течение 6 дней и высевали в формате 48-луночного планшета.

MHV (A59) последовательно разбавляли для воздействия на клетки в отсутствие (n = 3 лунки) или в присутствии (n = 2 лунки) 1 мкМ бемцентиниба (BGB).

- 5 Клетки промывали ФСБ через 20 ч после инфицирования и лизировали с помощью реагента TRIzol. РНК выделяли, подвергали обратной транскрипции и амплификации для определения экспрессии мышинового гена домашнего хозяйства гипоксантингуанин-фосфорибозилтрансферазы (HPRT; см. Silver et al. 2008, BMC Mol Biol. 9: 64) или гена MHV.

10 Результаты

Результаты показаны на фигуре 2A (клетки ДТ) и фигуре 2B (клетки с нокаутом гена ISG15).

- 15 Приведенные столбцы представляют собой суммарные средние значения вирусной нагрузки (СТ) относительно HPRT в клетках после добавления 0,1 мкл или 0,01 мкл или 0,001 мкл раствора вируса (0,001 мкл исследовали только для образцов ISG15). Каждую дозу вируса исследовали в присутствии (столбцы «BGB») или в отсутствие (столбцы «ДТ» или «Нокаут») 1 мкМ бемцентиниба.
- 20 Образцы, обработанные BGB, исследовали в двух повторностях (n = 2).

Пример 2: Предварительный отчет о клиническом исследовании по эффективности бемцентиниба против COVID-19

25 Информация о субъектах и их медицинский анамнез

67-летняя пациентка с немелкоклеточным раком легкого EGFR+ (мутация в экзоне 20) IV стадии. Курильщик в прошлом.

Сопутствующие заболевания:

- 30 Диабет II типа (2 лекарственных средства: метформин, глипизид)
Гипертония (4 лекарственных средства: лозартан, гидрохлоротиазид, дилтиазем, метопролол)
Гиперлипидемия (2 лекарственных средства: розувастатин)
Астма (2 лекарственных средства: альбутерол, Брео Эллипта)
- 35 Ишемическая болезнь сердца (3 лекарственных средства: нитроглицерин, аспирин, метопролол)
[несколько других сопутствующих заболеваний]

Ранее наблюдался частичный ответ на монотерапию эрлотинибом.

- 40 Комбинированное лечение бемцентинибом + эрлотинибом начато 28 августа 2018 г. Лечение продолжалось на момент заражения COVID-19 (цикл 28 начат 18 марта 2020 года). В настоящее время стабилизация заболевания.

Инфекция COVID-19 и анамнез симптомов

День 1 (четверг, 26 марта 2020 г.)

- 5 - субъект сообщает о незначительном недомогании, но отсутствуют достаточно выраженные симптомы, указывающие на ухудшение самочувствия настолько, чтобы сообщить о чем-либо заслуживающем внимания

Дни 3-4 (суббота, 28 марта/воскресенье, 29 марта)

- 10 - продолжающаяся лихорадка с температурой 101 F (38,3 °C)
- один эпизод легкого кашля, без одышки (пульсоксиметрия 96%-97% на воздухе; повторный самоконтроль дома)
- миалгия, головная боль и аносмия
- персистирующая тошнота
15 - один эпизод диареи

День 5 (понедельник, 30 марта)

- 20 - посещение местной больницы; забор мазка из зева для анализа на Sars-CoV-2
- зарегистрирована более легкая лихорадка, хотя и с нормальной температурой (36,9 °C/98,4 F) при осмотре после приема парацетамола, температурой 36,9 °C/98,4 F при осмотре в выходные дни
- персистирующая тошнота

25 День 7 (среда, 1 апреля)

- Анализ мазка подтвердил присутствие у субъекта COVID-19
- Субъект сообщил об улучшении состояния без лихорадки, одышки или кашля
- уменьшение тошноты

30 День 9 (пятница, 3 апреля 2020 г.)

- Субъект сообщает о хорошем самочувствии
- совместное проживание с мужем, у которого отсутствуют какие-либо признаки инфекции COVID-19

35 Клинические наблюдения

Течение COVID-19 у субъекта было признано очень легким субъектом и наблюдающим врачом, с лишь незначительным эпизодом кашля и отсутствием других респираторных симптомов.

40 Другие обнаруженные симптомы COVID-19 (лихорадка, аносмия, миалгия, головная боль) также, по мнению субъекта и врача, имели легкую степень тяжести.

Легкие симптомы COVID-19 и облегченное течение заболевания (7 дней) считаются примечательными у этого подверженного высокому риску субъекта с множественными сопутствующими заболеваниями, которые, как известно, значительно повышают риск серьезного заболевания COVID-19. Очевидное отсутствие передачи заболевания совместно проживающему партнеру также заслуживает внимания.

Рекомендация по дальнейшему исследованию инфекций COVID-19 у субъектов, получающих бемцетиниб, включая соответствующих контрольных пациентов.

Пример 3: План краткосрочных доклинических и клинических исследований

Доклинические исследования

- Дальнейший анализ *in vitro* влияния инфекции MHV на mBMDM, включая разведения с различными MOI и зависимость ответа от дозы бемцетиниба
- Оценка действия бемцетиниба на инфекцию SARS-CoV-2 в клеточных линиях Vero, включая как клетки дикого типа, так и клетки с нокаутом гена AXL и нокаутом гена рецептора ФС TIM-1 (эксперименты 3 уровня биологической безопасности (BSL3))
- Оценка действия бемцетиниба на инфекцию SARS-CoV-2 в mBMDM (отрицательных по ACE2 человека) и mBMDM-hACE2+, включая разведения с различными MOI и зависимость ответа от дозы бемцетиниба
- Оценка действия бемцетиниба на инфекцию SARS-CoV-2 в первичных эпителиальных клетках дыхательных путей человека (эксперименты уровня BSL3)
- Оценка возможных взаимодействий (с точки зрения синергического эффекта) с блокаторами рецептора ACE2 (ACE2r).
- Оценка лечения бемцетинибом на мышах, инфицированных MHV (протокол согласно предыдущим исследованиям EBOV *in vivo*).

Клинические исследования

А) Продолжительное исследование типа «случай-контроль» в реальных условиях по оценке пациентов, получающих в настоящее время бемцетиниб.

Это идеальный анализ профилактики в реальных условиях для когорты пациентов из группы риска, позволяющий оценить ранний ответ интерферона I типа, который приводит к ослаблению ранней фазы коронавирусной инфекции. Общий размер когорты составляет 110 пациентов: 55 пациентов с раковыми заболеваниями, получавших лечение бемцетинибом, и 55 соответствующих контрольных пациентов:

1) Поэтапная еженедельная оценка:

- Мазок из носа и глотки для анализа на SARS-CoV-2 посредством ОТ-ПЦР
- Анализ специфического иммунного ответа на SARS-CoV-2 путем определения IgM, IgG и IgA

- Гематологический анализ для выявления лимфоцитопении, тромбоцитопении и лейкопении
- Биохимический анализ для выявления изменений содержания: CRP, D-димера, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, анализы функции печени, биохимический анализ функции почек и содержания электролитов, анализ ферритина, ИЛ-6
- Определение цитокинового профиля еженедельно и более часто у пациентов с развивающимися признаками ранней инфекции
- Поэтапный отбор образцов сыворотки и плазмы для дополнительных исследований биомаркеров

2) Клиническая оценка

- Первичная комбинированная конечная точка: частота поступления и госпитализации в ОИТ, частота механической вентиляции легких, частота смерти, количество дней в стационаре
- Еженедельная измерение температуры и регулярная регистрация данных пациентом
- Оценка тяжести кашля по шкале симптомов COVID-19 в соответствии с текущими клиническими исследованиями
- Протоколирование сопутствующих заболеваний помимо рака, например, заболеваний ракового типа, диабета, гипертонии, ХОБЛ, артрита, ХБП, НАСГ
- Протоколирование использования сопутствующих лекарственных средств – статинов, антигипертензивных средств (ингибиторов ACE), противовоспалительных средств, лекарственных средств для контроля интервала QT, метформина, инсулина, статина, эмпаглифлозина, НПВС и аспирина, ингаляционных стероидов

В) Предварительное предложение по клиническому исследованию

- *Вариант 1:* Получение доступа к одной из национальных или международных исследовательских платформ с участием пациентов с COVID-19, такой как клинические испытания адаптивного лечения COVID-19, NCT04280705
- *Вариант 2:* Осуществление посредством партнерских взаимодействий дизайна и проведения рандомизированного исследования бемцентиниба по сравнению с СЛ (плацебо потребует времени для получения) в популяциях из группы риска (см. ниже) и популяциях с от легкой до умеренной инфекцией COVID 19 (в каждом исследовании N прибл. = 400), при этом цель исследования заключается в индукции раннего ответа интерферона I типа для ослабления заболевания. Рандомизация будет стратифицирована по: 1) исследовательскому центру и 2) тяжести заболевания при включении в исследование:
 - Основная цель исследования заключается в оценке клинической эффективности бемцентиниба по сравнению с СЛ у пациентов, госпитализированных с COVID-19, для ослабления инфекции у

пациентов из группы риска и пациентов с развивающейся ранней инфекцией

- Целевые популяции включают пациентов из группы риска (пациенты в возрасте > 70 лет или пациенты, подверженные риску вследствие сопутствующих заболеваний, при которых в настоящее время рекомендована самоизоляция (например, диабет, гипертония, ХОБЛ, ИБС и другие)
- Заболевание легкой и умеренной степени ($SpO_2 > 94\%$ и частота дыхания < 24 вдоха/мин без дополнительного введения кислорода)
- Состояние пациентов будет оцениваться ежедневно при госпитализации. Выписанным пациентам будет предложено нанести визиты в рамках исследования на 15 и 29 дни.
- Все пациенты будут проходить ряд оценок эффективности, безопасности и лабораторные исследования.

Пример 4: Дальнейший анализ *in vitro* действия бемцентиниба на инфекцию бета-коронавируса мышей (вируса гепатита мышей, MHV) в мышинных макрофагах, полученных из костного мозга (mBMDM)

В дополнение к экспериментам, описанным в примере 1, был проведен описанный ниже анализ.

Макрофаги, полученные из костного мозга (mBMDM), выделяли, подвергали созреванию и инфицированию MHV в присутствии возрастающих концентраций бемцентиниба в течение 24 ч (см. фигуру 3А). Возрастающие дозы бемцентиниба демонстрировали тенденцию к ингибированию, при этом доза 1 мкМ лекарственного средства значительно уменьшала инфекцию ($p = 0,034$ в однофакторном дисперсионном анализе). Поскольку mBMDM являются первичными клетками, для которых характерны интактные врожденные иммунные ответы, то защита, обеспечиваемая бемцентинибом, может быть обусловлена либо уменьшением проникновения вируса в эти клетки, либо усилением врожденных иммунных ответов.

Вторую группу исследований MHV проводили с подвергнутыми созреванию mBMDM от мышей ДТ, мышей с нокаутом (КО) гена *ISG15* или мышей с нокином гена *USP18^{C61A/C61A}*. ISG15 представляет собой стимулируемый интерфероном I типа ген, кодирующий убиквитин-подобный белок. ISG-илирование как вирусных белков, так и белков клетки-хозяина способствует контролированию широкого спектра вирусных инфекций. ISG-деконъюгаза UBC18 удаляет ISG-группы из белков; мутант USP18(C61A) не обладает ферментативной активностью, и мыши с нокином гена *USP18^{C61A/C61A}* имеют повышенные уровни ISG-илирования при иницировании активности ISG15, поскольку функция устранения ISG-илирования недоступна.

Оценивали действие бемцентиниба на репликацию MHV в mBMDM от мышей этих трех разных линий. Как показано на фигуре 3В, экспрессия и функция ISG15 влияли на

инфекцию MHV. Потеря активности (нокаут) гена ISG15 приводила к более высокой вирусной нагрузке, которая не достигала статистической значимости. Напротив, мутант *USP18^{C61A/C61A}* имел статистически более низкую вирусную нагрузку, чем клетки ДТ. Обработка бемцентинибом (1 мкМ) значительно уменьшала число клеток ДТ, инфицированных MHV. Несмотря на то, что снижение вирусной нагрузки под действием бемцентиниба в mBMDM от штаммов ISG15 (KO) и *USP18^{C61A/C61A}* не достигало статистической значимости, неизменно наблюдалась тенденция к снижению вирусной нагрузки в присутствии бемцентиниба для всех 3 линий, что позволяет предположить, что ингибирование MHV в mBMDM под действием бемцентиниба в основном не связано с экспрессией ISG15. Эти результаты согласуются с ролью AXL как в захвате вируса, так и в подавлении ответа интерферона.

Пример 5: Действие *in vitro* бемцентиниба на инфекцию SARS-CoV-2 в клеточных линиях Vero, включая как клетки дикого типа, так и клетки с нокаутом гена AXL и нокаутом гена рецептора ФС TIM-1

SARS-CoV-2 (2020 WA_1) был получен из Центров по контролю заболеваний (Атланта) для исследований уровня BSL3 с целью установления роли AXL в развитии инфекции SARS-CoV-2.

Данные исследований на клетках HEK 293T

Эти клетки использовали для определения предпосылок для развития инфекции SARS-CoV-2. В клетках HEK 293T ДТ отсутствует поддающаяся детекции инфекция SARS-CoV-2, что допускает экзогенную экспрессию различных комбинаций предполагаемых вирусных рецепторов. Это обеспечивает возможность определения роли предполагаемых вирусных рецепторов в развитии инфекции SARS-CoV-2. Как показано на фигуре 4А, проникновение псевдовироионов VSV, которые экспрессируют люциферазу и псевдотипированы со спайковым белком SARS-CoV-2, усиливается hACE2, что согласуется с известной ролью этого рецептора. В этих исследованиях клетки были трансфицированы низкими (субоптимальными) количествами кодирующей hACE2 плазмиды с обеспечением субоптимального уровня экспрессии hACE2 на поверхности клеток и только 7-кратное увеличение инфекции по сравнению с исходным уровнем. Ни экспрессия AXL, ни экспрессия TIM-1 сама по себе не поддерживала значительный захват вируса, опосредованный спайковым белком SARS-CoV-2. Однако совместная экспрессия на низких уровнях hACE2 и рецепторов ФС, AXL или TIM-1 демонстрировала синергический эффект с сильным повышением уровней вирусной инфекции. Сходные тенденции были обнаружены в трансфицированных таким же образом клетках HEK293 в исследованиях BSL3 с использованием вируса SARS-CoV-2 (фигура 5). В исследованиях на клетках HEK 293T AXL неизменно увеличивала зависимое от спайкового белка SARS-CoV-2 проникновение, но синергический эффект также неизменно был более умеренным по сравнению с эффектом, наблюдаемым с TIM-1, по неясным в настоящее время причинам. Ни один из этих рецепторов не влиял на инфицирование частицами VSV, псевдотипированными с гликопротеином вируса Ласса (фигура 4В). Также были проведены сходные исследования с двумя другими

рецепторами FC, TIM-4 и TYRO3 (фигура 4C). В то время как TIM-4 демонстрировал синергический эффект с hACE2, TYRO3 не обладал синергическим эффектом несмотря на эквивалентные уровни экспрессии на поверхности этих рецепторов FC.

- 5 Были проведены исследования с экзогенной экспрессией hACE2 и сериновой протеазы клеточной поверхности TMPRSS2. Сообщается, что совместная экспрессия hACE2 и TMPRSS2 опосредует проникновение SARS-CoV-2 в плазматическую мембрану. Несмотря на то, что низкие концентрации экспрессирующей TMPRSS2 плазмиды, совместно экспрессируемой с hACE2, увеличивали зависимое от спайкового белка
- 10 SARS-CoV-2 проникновение, этот эффект уменьшался по мере повышения концентраций трансфицируемой TMPRSS2, что указывает на то, что экспрессия TMPRSS2 в высоких концентрациях является неблагоприятной, возможно вследствие деградации спайкового белка под действием протеазы TMPRSS2 (фигура 5).
- 15 На этих клетках были проведены дополнительные исследования для выяснения пути проникновения, используемого вирионами SARS-CoV-2. Недавно было показано, что этот вирус проникает как посредством механизма с участием клеточной поверхности, для которого необходим процессинг спайкового белка SARS-CoV-2 под действием протеазы TMPRSS2, так и через эндосомальный компартмент, где катепсиновые
- 20 протеазы осуществляют необходимый процессинг спайкового белка. Активность TMPRSS2 блокируется ингибиторами сериновых протеаз камостатом или нафамостатом, тогда как катепсины блокируются ингибитором цистеиновых протеаз E645. Клетки HEK293T, трансфицированные различными соответствующими рецепторами, оставляли необработанными или обрабатывали E64 или камостатом до
- 25 инфицирования псевдовирioнами (фигура 6). Инфицирование клеток, трансфицированных ACE2 человека, демонстрировало эффективное блокирование инфекции под действием E64. Неожиданно, камостат также блокировал инфекцию, но в меньшей степени. Эти же тенденции были обнаружены в инфицированных вирусом клетках, трансфицированных hACE2 и каким-либо из рецепторов FC. Поскольку клетки
- 30 HEK 293T эндогенно не экспрессируют TMPRSS2, то ингибирование вируса камостатом позволяет предположить, что в этой клеточной линии другие сериновые протеазы, ингибируемые камостатом, способствуют проникновению SARS-CoV-2, возможно посредством независимого процессинга спайкового белка.
- 35 Данные исследований на клетках Vero E6
Линия клеток почки зеленой африканской обезьяны (AGM), Vero, эндогенно экспрессирует ACE2, AXL и TIM-1. Кроме того, этот вид обезьян является в достаточной степени родственником человеку, так что большинство специфичных для человека реагентов перекрестно реагируют с белками AGM. Таким образом, эти клетки могут
- 40 применяться для выяснения роли эндогенных уровней указанных белков в развитии инфекции SARS-CoV-2. Для оценки вирусной инфекции были получены линии с нокаутом гена AXL, гена TIM-1 и линии с комбинированным нокаутом двух генов. Производная клеточная линия, Vero E6, экспрессирует значительно большие количества ACE2 и TMPRSS2, и, предположительно как следствие, эта линия
- 45 поддерживает более устойчивую инфекцию SARS-CoV-2 (фигура 7).

В первоначальных исследованиях оценивали способность псевдовироионов VSV-GFP/спайк SARS-CoV-2 (фигура 8А) или вируса ДТ (фигура 8В и 8С) инфицировать Vero E6 или линию клеток рака легкого CalU3 в присутствии возрастающих доз бемцетиниба, моноклонального антитела против AXL тилвестамаба (BGB149) или других ингибиторов проникновения. Повышение концентраций бемцетиниба ингибировало псевдовиральную инфекцию в клетках Vero E6 (фигура 8А). Сходную кривую зависимости ответа от дозы наблюдали при инфицировании клеток Vero E6 с использованием SARS-CoV-2 ДТ. Увеличение доз липосом фосфатидилсерина (ФС), доминантно-интерферирующего миметика вириона, приводило к сходным результатам, что позволяет предположить, что развитие инфекции SARS-CoV-2 в этих клетках зависит от взаимодействий вирион/рецептор ФС. Бемцетиниб не ингибировал инфекцию SARS-CoV-2 в клетках CalU3 (фигура 8В). Ингибитор катепсина E64 и, в меньшей степени, BGB149 блокировали инфекцию в клетках Vero E6. Эти данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 перемещается через эндосомный компартмент клеток Vero E6. Эти исследования также позволяют предположить, что SARS-CoV-2 использует рецепторы ФС (и, в частности, сигнальный путь AXL) в клетках Vero E6, но не в клетках CalU3. Следует отметить, что полученный результат противоречит недавнему исследованию (Dittmar et al), в котором сообщалось, что бемцетиниб ингибировал инфекцию SARS-CoV-2 в клетках обоих типов. Это может отчасти отражать различия между источниками используемых клеточных линий CalU3.

В дополнительном ряде исследований на клетках Vero E6 оценивали, блокируют ли бемцетиниб или липосомы ФС связывание SARS-CoV-2 ДТ. Используя MOI 5, инкубировали SARS-CoV-2 при 15 °C в течение 60 мин с клетками Vero E6 в присутствии бемцетиниба или липосом ФС. Липосомы фосфатидилхолина (ФХ) инкубировали с клетками в качестве контроля для опосредованного ФС конкурентного связывания вируса; к некоторым клеткам после связывания вируса добавляли трипсин в качестве отрицательного контроля. Клетки помещали в реагент TRIzol, и связывание вируса оценивали путем детекции вирусной геномной РНК посредством КОТ-ПЦР по сравнению с уровнем мРНК гена домашнего хозяйства, GAPDH. Как показано на фигуре 9, бемцетиниб не влиял на связывание вируса. Это было ожидаемым, поскольку данное лекарственное средство не блокирует связывание ФС-GAS6-AXL, но ингибирует опосредованную GAS6 активность киназы AXL и интернализацию связанного вируса. Липосомы ФС умеренно, но значительно уменьшали связывание вируса с клетками. Сходные исследования на клетках Vero E6 и других более подходящих клетках легких будут проведены для оценки интернализации вируса после его связывания. Предполагается, что, если AXL имеет важное значение для интернализации вирионов, то бемцетиниб будет значительно уменьшать количество интернализированных вирионов.

Для исследований методом секвенирования РНК использовали клетки Vero E6, а также клетки A549-hACE2. В случае клеток Vero E6 их обрабатывали бемцетинибом, липосомами ФХ или ФС в присутствии или в отсутствие инфекции SARS-CoV-2. В исследованиях на клетках A549-hACE2 клетки обрабатывали бемцетинибом с

инфицированием и без него. Инфицированные клетки собирали через 24 ч и выделяли РНК, подвергали ее качественному и количественному анализу и отправляли для секвенирования. Анализ проводят сотрудники компании BerGenBio. Предварительные результаты показывают, что обработка бемцентинибом резко снижала транскрипцию вируса SARS-CoV-2 (фигура 10).

Экспрессию ACE2 изучали на клетках разных типов. В клетках Vero E6 и некоторых других линиях экспрессия ACE2 на поверхности ограничивалась незначительным уровнем.

Пример 6: Действие *in vitro* бемцентиниба на инфекцию SARS-CoV-2 в mBMDM (hACE2-отрицательных) и mBMDM-hACE2+, а также эпителиальных клетках дыхательных путей человека

Исследования на BMDM и hMDM

Быстро стало очевидно, что мышиные клетки и клеточные линии имеют минимальное соответствие в исследованиях SARS-CoV-2, но, как было отмечено выше, бемцентиниб действительно ингибировал инфекцию MHV в этих клетках (фигура 3A). Таким образом, автором настоящего изобретения было обнаружено, что hMDM требовали введения ACE2 человека для поддержания инфекции. hACE2 e-Clu

Исследования на клетках HAE

Эпителиальные клетки дыхательных путей человека (HAE) были получены из Центра кистозного фиброза. Эти клетки а io hi bnti .

Линии клеток легких

Выбор линий опухолевых клеток легких и immortalized bron .T t t

Линия клеток легких	Чувствительность к бемцентинибу	Экспрессия белка AXL	Уровень инфекции SARS-CoV-2*
HCC2302	Да	H/O	Высокий
H322	Да	+	Средний
820	Да	+++	От низкого до среднего
HCC4207	Неоднозначные данные	+	Низкий
H1650	Да	+++	Высокий
HCC4256	Нет	+++	Средний
H1819	Нет	Нет	Высокий

H3255	Нет	+	Средний
HCC1944	Неоднозначные данные	+	Высокий
CalU3	Нет	+++	Низкий
HBEC 26	H/O	H/O	Низкий
HSAEC13	Неоднозначные данные	+++	Низкий

*Высокий = вирусная нагрузка по сравнению с геном домашнего хозяйства > 1

Средний = вирусная нагрузка по сравнению с геном домашнего хозяйства > от 0,01 до 0,1

Низкий = вирусная нагрузка по сравнению с геном домашнего хозяйства < 0,01

5

В таблице 1 представлены сводные данные по девяти линиям опухолей легкого ACE2+ и клеткам CalU3. T w ltau) r.c w er

Huh7

- 10 Конечным исследуемым типом клеток была линия гепатоцеллюлярной карциномы человека, Huh7. Хотя это и не имеет большого значения для респираторных инфекций, эта линия представляет собой высокоустойчивую линию, которая экспрессирует как AXL, так и TIM-1. Ингибиторы этих рецепторов ФС добавляли к клеткам до инфицирования SARS-CoV-2 (MOI=0,1) и оценивали вирусную нагрузку через 24 ч.
- 15 Бемцентиниб ингибировал вирусную инфекцию дозозависимым образом, что свидетельствует о том, что сигнальный путь AXL способствует развитию инфекции SARS-CoV-2 – либо с участием AXL, выступающей в качестве рецептора захвата, либо за счет опосредованного AXL изменения ответов ИФН I типа. Интересно, что ARD5,
- 20 моноκлональное антитело, которое блокирует взаимодействия TIM-1 человека с ФС 7,8 и i

Пример 7: Оценка потенциального синергического эффекта с блокаторами ACE2r

- 25 Исследования на клетках HEK293T (например, фигура 9) позволили предположить, что взаимодействия ФС/рецептор ФС могут способствовать проникновению SARS-CoV-2 в клетки. Поэтому было сделано предположение, что комбинации ингибирующих агентов, нацеленных против рецепторов ФС и ACE2, могут обладать синергическим эффектом. В первоначальных исследованиях оценивали способность коммерчески доступных
- 30 полиκлональных антисывороток против ACE2 (R&D Systems) ингибировать инфекцию VSV/спайк SARS-CoV-2, и было обнаружено, что даже при высоких концентрациях антисыворотки (6 мкг/мл), которые, как сообщалось, ингибировали инфекцию SARS-CoV-2, значительного ингибирования вирусной инфекции в клетках Vero E6 не наблюдалось (фигура 15). Поскольку в то время антисыворотки являлись единственным
- 35 известным реагентом для ингибирования ACE2-зависимой инфекции, то исследований синергических эффектов не проводили. Вместо этого, исследование было переключено на изучение корреляции ингибирования под действием бемцентиниби с другими

ингибиторами проникновения SARS-CoV-2, камостатом (и нафамостатом) или E64, как показано выше.

5 **Пример 8: Оценка действия блокирующего антитела против AXL человека (тилвестамаба) на инфекцию SARS-CoV-2 в выбранных культурах клеток человека**

10 Как показано на фигуре 8C, было обнаружено, что тилвестамаб (BGB149) умеренно ингибировал репликацию SARS-CoV-2 ДТ в *hnuA.NoSi*.

Пример 9: Оценка лечения бемцентинибом на инфицированных MHV мышах

15 *Ini*
Бемцентиниб Tween 80) вводили через зонд два раза в сутки одной группе мышей-самцов C57BL/6 ($n = 5$) начиная с дня -1. Вторая группа получала носитель, а третью группу не подвергали введению через зонд. Индуцированное вирусом MHVA5dmозг уничтожение клеток в отдельных лунках на 5 день инфицирования. Как показано на
20 фигуре 17A, титры вируса в печени мышей, инфицированных 500 инф. ед., были незначительными для всех способов лечения. У мышей, получавших 50000 инф. ед., *amted* 500 инф. ед., были неразличимы (фигура 17B). Вирусные нагрузки были выше в случае 50000 инф. ед. *iurC(esur)*.
25 *Livfu lreted* 500 инф. ед. *our*). РНК из селезенок мышей, инфицированных 50000 инф. ед., *sicIFαβ* транскрипционный фактор, который контролирует экспрессию ГКГ класса II. Эти данные свидетельствуют о том, что бемцентиниб усиливает ответы интерферона I типа и тем самым усиливает (.

Модель для роли AXL в проникновении SARS-CoV-2 в клетки

Полученные данные лежат в основе модели для роли AXL в проникновении SARS-CoV-
30 2. Без привязки к какой-либо теории, ACE2 и TMPRSS2 обнаруживаются на поверхности некоторых эпителиальных клеток легких, и в случае этих клеток вероятно, что SARS-CoV-2 проникает в них посредством слияния с плазматической мембраной (фигура 22; правая часть). Для тех клеток, которые не экспрессируют TMPRSS2, связанный с ACE2 вирус должен подвергаться эндоцитозу в поздние эндосомы для процессинга
35 спайкового белка с формированием готовой к слиянию конформации, необходимой для слияния вируса с клеточной мембраной. Однако было обнаружено, что некоторые пермиссивные клетки не экспрессируют ACE2 на своей поверхности, но интенсивно экспрессируют его внутриклеточно. В этих условиях ACE2 может присутствовать в эндосомальном компартменте, но вирус должен достичь этого компартмента для
40 протеолитического процессинга и взаимодействия с ACE2. Предполагается, что рецепторы ФС служат тем путем, по которому вирус достигает эндосомального компартмента (фигура 22, левая часть). Факты, описанные в настоящем документе, указывают на то, что рецепторы ФС, TIM-1, TIM-4 и AXL усиливают вирусную инфекцию в некоторых клетках. В частности, AXL интенсивно экспрессируется на многих
45 изученных к настоящему времени линиях эпителиальных клеток легких, и

предполагается, что AXL может служить в качестве альтернативного пути проникновения в некоторые популяции эпителиальных клеток легких. Кроме того, взаимодействие вируса с AXL может подавлять ответы ИФН I типа. Это, вероятно, представляет собой второй независимый механизм, который усиливает инфекцию SARS-CoV-2.

Пример 10: Фаза 2 клинических испытаний в Индии и Южной Африке (BGBC020) и Великобритании (ACCORD-2) – Промежуточные результаты

Обзор исследования BGBC020

Спонсор:
VerGenBio ASA

Страны:
Индия – CTRI/2020/10/028602
Южная Африка – DOH-27-092020-6170

Включение в исследование:
Октябрь 2020 г. – март 2021 г.

Статус:
Включение в Индии: 60 пациентов; 30 пациентов, получавших бемцетиниб, 30 пациентов, получавших стандартное лечение[СЛ]
Включение в Южной Африке: 55 пациентов; 28 пациентов, получавших бемцетиниб, 27 пациентов, получавших СЛ]

Включение в исследование завершено на уровне 96% от запланированного числа пациентов (115) 4 марта 2021 г.

Исходный уровень Порядковая шкала категорий (OCS) ВОЗ	Исходный намерение стероиды	уровень, использовать	Бемцетиниб	СЛ	Всего
3	Н/О	6	5	11	
4	Нет	11	10	21	
	Да	36	36	72	
5	Нет	1	1	2	
	Да	4	5	9	

	Всего	58	57	115
--	--------------	-----------	-----------	------------

Схема исследования представлена на фигуре 24.

Обзор исследования ACCORD-2

- 5 Спонсор:
Университет Саутгемптона (ACCORD2 – фаза 2 исследований на платформе Национального института исследований в области здравоохранения (NIHR))
- Страна:
10 Великобритания (EudraCT 2020-001736-95)
- Включение в исследование:
Начато в мае 2020 года; остановлено летом 2020 года.
Повторное начало после существенной корректировки (ноябрь 2020 г.)
- 15 Статус:
Продолжается 25 марта 2021 г. – 50% от запланированного числа пациентов (60 пациентов)
- Включение и соответствие критериям (все исследования)
- 20 Включение основано на 9-балльной порядковой шкале ВОЗ для COVID-19, при этом бемцентиниб назначают пациентам, набравшим 3, 4 или 5 баллов (южноафриканская группа) и 4 или 5 баллов (индийская группа) – см. фигуру 23.
- Критерии включения:
- 25 1) Взрослые с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2
2) симптомы и/или признаки, соответствующие COVID-19, требующие лечения
3) Оценка от 3 до 5 баллов по 9-балльной порядковой шкале (4 или 5 в Индии)
4) Согласие на соблюдение требований к контрацепции и грудному вскармливанию во время и после исследования
- 30 Критерии исключения:
- 35 1) Восстановление после предыдущего более тяжелого заболевания (степень 6 или 7)
2) Неспособность глотать капсулы
3) QTcF более 470 мс
4) Нескорректированный низкий уровень K⁺
5) Трансаминаза > 5-кратной верхней границы нормы
6) 4 стадия почечной недостаточности
7) Прием другой экспериментальной терапии против SARS-CoV-2
- 40 8) Подтвержденные туберкулез, ВИЧ, гепатит

Конечные точки (все исследования)

Первичная конечная точка:

Время до:

- 5 (a) клинического улучшения на по меньшей мере 2 балла (от момента рандомизации) по 9-балльной шкале ВОЗ, и
(b) выписки из больницы.

Ключевые вторичные конечные точки:

- 10 (1) Доля пациентов, без ухудшения в соответствии с порядковой шкалой на 1, 2 или 3 балла на 2, 8, 15, 22 и 29 дни;
(2) Продолжительность (в днях) использования кислорода и число дней без использования кислорода;
(3) Оценка вирусной нагрузки SARS-CoV-2
15 а. Определение посредством кПЦП SARS-CoV-2 в мазке из ротоглотки/носа во время госпитализации в дни 1, 3, 5, 8, 11, 15 и (необязательно) день 29

Другие вторичные конечные точки:

- 20 - Оценка числа дней без вентиляции, частоты и продолжительности любой формы новой вентиляции
- Оценка продолжительности поддержания функции органов (например, включая поддержание функции органов дыхания, почек и сердца)
- Оценка частоты ответа (см. первичную конечную точку для определения пациента, отвечающего на лечение)
25 - Оценка времени до выписки
- Оценка общей смертности
- Изменение отношения сатурации кислородом к доле концентрации вдыхаемого кислорода (SpO_2/FiO_2)
- Оценка продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии
30 (ОИТ) и госпитализации
- Оценка по Национальной шкале раннего предупреждения 2 (National Early Warning Score 2, NEWS2)
- Оценка случаев улучшения с учетом случаев ухудшения и смерти

35 Поисковые конечные точки:

- Вирусная нагрузка: определение посредством кПЦП SARS-CoV-2 в крови (в день 1) и слюне (во время госпитализации) в дни 1, 3, 5, 8, 11, 15 и 29
- Сбор образцов для трансляционных исследований вирусного генома и выработки антител в сыворотке

40

Промежуточные результаты

Краткая информация по ключевым данным:

- (1) Улучшение выживаемости

- a. Уменьшение числа случаев смерти, связанных с COVID-19, в группе бемцетиниба по сравнению с СЛ (3 по сравнению с 10) в обоих исследованиях BGBC020 и ACCORD-2
- b. См. раздел «Данные по выживаемости и безопасности» ниже
- 5 (2) Уменьшение времени, необходимого для улучшения по порядковой шкале категорий ВОЗ или для выписки (на дату подачи настоящей заявки доступны только данные для BGBC020)
- a. Положительный результат в группе бемцетиниба, в частности в группе с более высоким исходным уровнем CRP (С-реактивного белка; высокие уровни указывают на более тяжелую инфекцию)
- 10 b. См. фигуры 25 и 26
- (3) Уменьшение клинической степени тяжести по шкале NEWS2 (на дату подачи настоящей заявки доступны только данные для BGBC020)
- a. Положительный результат в отношении нормализации по шкале NEWS2 в группе бемцетиниба в течение недели 1
- 15 b. См. фигуру 27
- (4) Улучшение клиренса вируса (на дату подачи настоящей заявки доступны только данные для BGBC020)
- a. Более высокие показатели клиренса вируса в группе бемцетиниба (100% на 11 день по сравнению с 57% для СЛ)
- 20 b. См. «Оценка вирусной нагрузки в слюне» ниже

Данные по выживаемости и безопасности

- 25 BGBC020
- Включенные пациенты (всего 115)
- СЛ – 57 пациентов
- Бем – 58 пациентов
- Смертность
- 30 СЛ – 4 пациента (3 к дню 29 плюс 1 к дню 36)
- Бемцетиниб – 2 пациента (к дню 29)
- Серьезные нежелательные явления: СЛ – 4 пациента; Бем – 5 пациентов
- Отсутствие подозрения на развитие неожиданной серьезной нежелательной реакции
- 35 Отсутствие удлинения интервала QTcF до значения > 501 мс при введении бемцетиниба
- ACCORD-2
- Включенные пациенты (всего 60)
- 40 СЛ – 30 пациентов
- Бем – 30 пациентов
- Смертность
- СЛ – 6 пациентов (к дню 29)
- Бем – 1 пациент (к дню 29)

Отсутствие нежелательных явлений, связанных с лечением, согласно лабораторным гематологическим или химическим анализам
Не зарегистрировано удлинения интервала QTcF

5 Оценка вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в слюне пациентов, получавших лечение бемцетинибом в исследовании BGBC020

Качественное и/или количественное определение посредством ПЦР SARS-CoV-2 в крови (в день 1) и слюне (во время госпитализации) в дни 1, 3, 5, 8, 11, 15 и 29

10 Число и процентная доля пациентов с положительным и отрицательным результатом на SARS-CoV-2 на основании анализов мазка из ротоглотки/носа, образцов крови и слюны будут представлены по группам лечения и визитам на основе анализируемой выборки из всех рандомизированных пациентов только для результатов ПЦР-теста.

15 *Методы и материалы*

Образцы слюны для ПЦР-теста на SARS-CoV-2 (качественного и количественного)

20 Сбор, обработка и доставка: Пациенты были проинструктированы не принимать пищу или напитки в течение 30 минут перед сбором образцов слюны. По инструкции пациента просили не глотать слюну и, по мере того как она собиралась во рту, сплевывать ее в пробирку Sarstedt с плоской крышкой объемом 10 мл до тех пор пока не будет собрано 5 мл (для образца требуется минимум 3 мл).

25 После сбора образца в пробирку для сбора добавляли равный объем готового раствора реагента для стабилизации RNK RNaLater из поставляемого производителем флакона, и образец перемешивали путем пощелкивания по пробирке перед замораживанием для транспортировки в Q² Solutions, Эдинбург, Великобритания.

30 *Аналитические методы*

Комбинированный набор TaqPath COVID-19 был одобрен Федеральным управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в соответствии с разрешением на экстренное использование (EUA) и был проверен в лабораториях Q² Solutions RTP и Valencia.

35 Анализ количественного определения вирусной нагрузки SARS-CoV-2 представляет собой разработанный в лаборатории тест, в котором используются компоненты комбинированного набора TaqPath™ COVID-19 наряду с калибровочными стандартами для построения калибровочной кривой, которая преобразует значения C_q (цикл количественного определения) в число копий вирусного генома для количественного определения вирусной нагрузки SARS-CoV-2 в образцах мазка из носоглотки и плазмы.

45 Вкратце, нуклеиновые кислоты экстрагируют из этих образцов с использованием набора для выделения вирусных/патогенных нуклеиновых кислот MagMAX™ посредством автоматизированного процесса и подвергают обратной транскрипции и

амплификации с помощью полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). В процессе ОТ-ПЦР зонды отжигают с тремя специфическими последовательностями-мишенями, являющимися последовательностями SARS-CoV-2, расположенными между тремя уникальными прямыми и обратными праймерами для генов ORF1ab, N-белка и S-белка.

5 Во время фазы элонгации цикла ПЦР 5' -нуклеазная активность Taq-полимеразы разрушает зонд, вызывая отделение репортерного красителя от гасящего красителя, что приводит к появлению флуоресцентного сигнала. С каждым циклом дополнительные молекулы репортерного красителя отщепляются от их соответствующих зондов с увеличением интенсивности флуоресценции. Интенсивность

10 флуоресценции регистрируется в каждом цикле ПЦР в приборе для проведения ПЦР в режиме реального времени.

Данные подвергают анализу с использованием программного обеспечения для расчета и анализа версии 2.4.1 и преобразуют в копии вирусного генома/мл образца с

15 использованием калибровочной кривой, построенной на основе семи стандартных образцов в диапазоне от 500000000 (5×10^8) копий/мл до 500 (5×10^2) копий/мл.

Количество копий вируса определяют с использованием данных Cq только для гена N-белка.

Результаты

Промежуточные результаты анализа вирусной нагрузки в слюне показаны на фигуре 29, где представлена доля пациентов с доступными для анализа образцами в каждый момент времени, у которых вирусная нагрузка в слюне была ниже предела

25 количественного определения анализа, составляющего 500 копий/мл. На панели, озаглавленной «Без противовирусных средств», представлены результаты для пациентов, получавших стандартное лечение в отдельности[СЛ] и бемцентиниб в дополнение к стандартному лечению[СЛ + Бем], причем для этих пациентов в ходе их стационарного лечения от COVID19 не были использованы другие противовирусные

30 лекарственные средства. На панели, озаглавленной «С противовирусными средствами», представлены сходные данные в группе пациентов, которые получали противовирусное лекарственное средство, либо ремдесивир, либо фавипиравир, для лечения заболевания COVID19.

Вирусологический ответ при стандартном лечении в отдельности

Результаты для пациентов с СЛ, которые не получали противовирусное средство на исходном уровне ($n = 22$), представлены на панели, озаглавленной «Без противовирусных средств», на фигуре 29. Изменяющееся значение в данном случае представляет естественную динамику клиренса вируса у пациентов, получавших

40 поддерживающую терапию, но не получавших каких-либо лекарственных средств со специфическим противовирусным эффектом. Эти данные демонстрируют динамику начиная с дня 1, когда чуть более 20% пациентов имели уровни вируса в слюне ниже 500 копий/мл, чуть менее 40% в день 8, 60% в день 11, 80% в день 15 и примерно 90% к дню 29. Следует отметить, что поддающийся детекции вирус в эти более поздние

45 моменты времени не обязательно может указывать на жизнеспособные вирусные

частицы, которые остаются инфекционными; определение инфекционной способности потребует методологию анализа бляшек, которая не всегда доступна в масштабе, необходимом для этих клинических исследований.

- 5 Этот паттерн клиренса вируса можно считать полностью обусловленным врожденной иммунной системой, обеспечивающей клиренс вируса, при фармакологической (иммуномодуляторы и кислород) и нефармакологической поддержке, включая оксигенацию и уход за больными.

- 10 *Вирусный ответ при стандартном лечении, которое включало противовирусную терапию*

Эти результаты представлены на панели, озаглавленной «С противовирусными средствами» на фигуре 29; с долей пациентов чуть более 20% в день 1 до примерно 55% в день 8 и день 11 и на 90% с уровнем ниже НПКО в день 15.

- 15 *Вирусный ответ в группе бемцетиниба в присутствии или в отсутствие противовирусной терапии*

Результаты по бемцетинибу представлены на каждой из панелей на фигуре 29, как указано в условных обозначениях.

- 20 В отсутствие другого противовирусного средства в день 8 у примерно 66% (8 из 12) получавших бемцетиниб пациентов по сравнению с 37,5% (3 из 8) получавших СЛ пациентов, а в день 11 у 100% (3 из 3) получавших бемцетиниб пациентов по сравнению с 60% (3 из 5) получавших СЛ пациентов, вирусная нагрузка в слюне была
- 25 ниже НПКО.

- В присутствии другого противовирусного средства в день 8 у примерно 82% (9 из 11) получавших бемцетиниб пациентов по сравнению с 54% (7 из 13) получавших СЛ пациентов, а в день 11 у 100% (9 из 9) получавших бемцетиниб пациентов по
- 30 сравнению с 56% (5 из 9) получавших СЛ пациентов, вирусная нагрузка в слюне была ниже НПКО.

Краткие выводы

- 35 В совокупности эти результаты подтверждают супрессивный в отношении вируса эффект, ассоциированный с лечением, включающим бемцетиниб, о чем свидетельствует увеличение доли пациентов с отсутствием поддающегося детекции вируса в слюне в более ранние моменты времени, что является результатом наложения и не зависит от эффектов клиренса, обеспечиваемого врожденной иммунной системой, и применения сопутствующих противовирусных фармакологических средств.

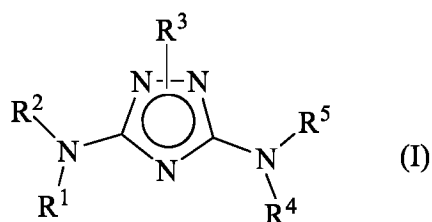
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. AXLi для применения в способе лечения вирусной инфекции у субъекта, где указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества ингибитора активности или экспрессии AXL (AXLi).
5
2. AXLi для применения в способе предотвращения или уменьшения передачи вирусной инфекции, где указанный способ включает введение субъекту эффективного количества ингибитора активности или экспрессии AXL (AXLi).
10
3. AXLi для применения в способе увеличения клиренса вируса из организма субъекта, где указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества ингибитора активности или экспрессии AXL (AXLi).
4. AXLi для применения по любому из пп. 1-3, где указанная вирусная инфекция представляет собой коронавирусную инфекцию.
15
5. AXLi для применения по любому из пп. 1-4, где указанная вирусная инфекция представляет собой альфалетовирусную инфекцию.
20
6. AXLi для применения по любому из пп. 1-4, где указанная вирусная инфекция представляет собой ортокоронавирусную инфекцию.
7. AXLi для применения по любому из пп. 1-4 или 6, где указанная вирусная инфекция представляет собой альфакоронавирусную инфекцию.
25
8. AXLi для применения по любому из пп. 1-4 или 6, где указанная вирусная инфекция представляет собой бетакоронавирусную инфекцию.
9. AXLi для применения по любому из пп. 1-4 или 6, где указанная вирусная инфекция представляет собой гаммакоронавирусную инфекцию.
30
10. AXLi для применения по любому из пп. 1-4 или 6, где указанная вирусная инфекция представляет собой дельтакоронавирусную инфекцию.
35
11. AXLi для применения по любому из пп. 1-4, 6 или 8, где указанная вирусная инфекция представляет собой бетакоронавирусную инфекцию линии В.
12. AXLi для применения по любому из пп. 1-4, 6, 8 или 11, где указанная вирусная инфекция представляет собой инфекцию SARS-CoV.
40
13. AXLi для применения по любому из пп. 1-4, 6, 8 или 11, где указанная вирусная инфекция представляет собой инфекцию SARS-CoV-2.

14. AXLi для применения по п. 13, где указанная инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом, содержащим мутацию в положении E484, при этом необязательно указанная мутация представляет собой замену E484K.
- 5 15. AXLi для применения по любому из пп. 13 или 14, где указанная инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом, содержащим мутацию в положении N501, причем необязательно указанная мутация представляет собой замену N501Y.
- 10 16. AXLi для применения в соответствии с любым из пп. 13-15, где указанная инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом, содержащим мутацию в положении K417, при этом необязательно указанная мутация представляет собой замену K417N или K417T.
- 15 17. AXLi для применения в соответствии с любым из пп. 13-16, где указанная инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом, содержащим мутацию в одном или более положениях L18, L242-244, D80, D215, D614 и A701, при этом необязательно указанный вариант содержит мутацию в каждом из положений.
- 20 18. AXLi для применения по любому из пп. 13-16, где указанная инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом, содержащим одну или более мутаций L18F, ΔL242-244, D80A, D215G, D614G и A701V, при этом необязательно указанный вариант содержит все указанные мутации.
- 25 19. AXLi для применения по любому из пп. 13-18, где указанная инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом B.1.351.
- 20 20. AXLi для применения по п. 13, где указанная инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом B.1.1.7.
- 30 21. AXLi для применения по п. 13, где указанная инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом P.1.
- 35 22. AXLi для применения по п.13, где указанная инфекция SARS-CoV-2 вызвана вариантом B.1.526.
23. AXLi для применения по любому из пп. 1-4, 6 или 8, где указанная вирусная инфекция представляет собой бетакоронавирусную инфекцию линии C.
- 40 24. AXLi для применения по любому из пп. 1-4, 6, 8 или 23, где указанная вирусная инфекция представляет собой инфекцию MERS-CoV.
- 25 AXLi для применения по любому из пп. 1-24, где AXLi вводят в комбинации со вторым противовирусным агентом.

26. AXLi для применения по п. 25, где указанный второй противовирусный агент выбран из группы, состоящей из: ингибитора протеазы, ингибитора геликазы и ингибитора проникновения в клетку.
- 5 27. AXLi для применения по любому из пп. 25 или 26, где указанный второй противовирусный агент выбран из группы, состоящей из рибавирина, интерферона или их комбинации.
28. AXLi для применения по п. 25, где указанный второй противовирусный агент
10 представляет собой ремдесивир.
29. AXLi для применения по любому из пп. 1-28, где AXLi вводят в комбинации с противовоспалительным агентом.
- 15 30. AXLi для применения по п. 29, где указанный противовоспалительный агент представляет собой кортикостероид.
31. AXLi для применения по п. 29, где указанный противовоспалительный агент
20 представляет собой глюкокортикоидный стероид.
32. AXLi для применения по п. 29, где указанный противовоспалительный агент представляет собой дексаметазон.
33. AXLi для применения по любому из пп. 1-32, где AXLi вводят в комбинации с
25 иммуносупрессивным агентом.
34. AXLi для применения по п. 33, где указанный иммуносупрессивный агент представляет собой антагонист IL-6.
- 30 35. AXLi для применения по п. 33, где указанный иммуносупрессивный агент представляет собой тоцилизумаб.
36. Способ по любому из пп. 1-35, где указанный AXLi и/или второй противовирусный
35 агент содержится в фармацевтической композиции, необязательно дополнительно содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
37. AXLi для применения по любому из пп. 1-36, где AXLi и/или второй
противовирусный агент вводят путем ингаляции.
- 40 38. AXLi для применения по любому из предшествующих пунктов, где указанный субъект является человеком.
39. AXLi для применения по любому из предшествующих пунктов, где указанный
45 субъект имеет, подозревается на присутствие или имеет высокий риск присутствия вирусной инфекции.

40. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанный субъект является специалистом в области здравоохранения.
- 5 41. AXLi для применения в соответствии с любым из пп. 1-40, где указанный субъект имеет риск тяжелых симптомов в случае заражения вирусной инфекцией.
- 10 42. AXLi для применения в соответствии с любым из пп. 1-41, где указанный субъект имеет одно или более сопутствующих заболеваний, выбранных из: заболевания дыхательной системы, сердечно-сосудистого заболевания, диабета, гипертензии, рака или подавленной иммунной системы.
- 15 43. AXLi для применения по п. 42, где указанный субъект имеет два или более сопутствующих заболеваний.
- 20 44. AXLi для применения по п. 43, где у субъекта имеется три или более сопутствующих заболеваний.
45. AXLi для применения в соответствии с любым из пп. 1-44, где возраст субъекта составляет по меньшей мере 60 лет.
- 25 46. AXLi для применения в соответствии с любым из пп. 1-45, где возраст субъекта составляет по меньшей мере 70 лет.
- 30 47. AXLi для применения по любому из пп. 1-46, где возраст субъекта составляет по меньшей мере 80 лет.
48. AXLi для применения по любому из пп. 1-47, где указанный субъект является субъектом мужского пола.
- 35 49. AXLi для применения в соответствии с любым из пп. 1-48, где уровень CRP у субъекта составляет по меньшей мере 30 мкг/мл.
50. AXLi для применения в соответствии с любым из пп. 1-48, где уровень CRP у субъекта составляет по меньшей мере 50 мкг/мл.
- 40 51. AXLi для применения в соответствии с любым из пп. 1-50, где указанный субъект выбран для лечения на основании присутствия одного или более признаков из пп. 39-50.
52. AXLi для применения по любому из пп. 1-51, где AXLi представляет собой соединение формулы (I):



где:

R^1 , R^4 и R^5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, арила, аралкила, $-C(O)R^8$, $-C(O)N(R^6)R^7$ и $-C(=NR^6)N(R^6)R^7$;

- 5 R^2 и R^3 каждый независимо представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-CN$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2), $-R^9-O-R^{10}-N(R^6)R^7$, $-R^9-O-R^{10}-C(NR^{11})N(R^{11})H$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^8$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^8$, $-R^9-N(R^6)S(O)_tR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равен 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равен 1 или 2);

- или R^2 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 атомов в кольце, как описано выше, и R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного гетероарилалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2);

- или R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 атомов в кольце, как описано выше, и R^2 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро,

5 обязательно замещенного арила, обязательно замещенного аралкила, обязательно замещенного аралкенила, обязательно замещенного аралкинила, обязательно замещенного циклоалкила, обязательно замещенного циклоалкилалкила, обязательно замещенного циклоалкилалкенила, обязательно замещенного циклоалкилалкинила, обязательно замещенного гетероцикла, обязательно замещенного гетероциклилалкила, обязательно замещенного гетероциклилалкенила, обязательно замещенного гетероциклилалкинила, обязательно замещенного гетероарила, обязательно замещенного гетероарилалкила, обязательно замещенного гетероарилалкенила, обязательно замещенного гетероарилалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tR^{12}$ (где t равен 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равен 1 или 2);
 15 каждый R^6 и R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, гидроксипалкила, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного аралкила, обязательно замещенного аралкенила, обязательно замещенного аралкинила, обязательно замещенного циклоалкила, обязательно замещенного циклоалкилалкила, обязательно замещенного циклоалкилалкенила, обязательно замещенного циклоалкилалкинила, обязательно замещенного гетероцикла, обязательно замещенного гетероциклилалкила, обязательно замещенного гетероциклилалкенила, обязательно замещенного гетероциклилалкинила, обязательно замещенного гетероарила, обязательно замещенного гетероарилалкила, обязательно замещенного гетероарилалкенила, обязательно замещенного гетероарилалкинила, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ и $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, или любой R^6 и R^7 , вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют обязательно замещенный *N*-гетероарил или обязательно замещенный *N*-гетероцикл;
 20 каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного аралкила, обязательно замещенного аралкенила, обязательно замещенного аралкинила, обязательно замещенного циклоалкила, обязательно замещенного циклоалкилалкила, обязательно замещенного циклоалкилалкенила, обязательно замещенного циклоалкилалкинила, обязательно замещенного гетероцикла, обязательно замещенного гетероциклилалкила, обязательно замещенного гетероциклилалкенила, обязательно замещенного гетероциклилалкинила, обязательно замещенного гетероарила, обязательно замещенного гетероарилалкила, обязательно замещенного гетероарилалкенила и обязательно замещенного гетероарилалкинила;
 25 каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи, обязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи, обязательно замещенной

- прямой или разветвленной алкениленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиниленовой цепи;
- каждый R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи, необязательно замещенной прямой или разветвленной алкениленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиниленовой цепи;
- каждый R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и $-OR^8$;
- каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^{10}-OR^8$, $-R^{10}-CN$, $-R^{10}-NO_2$, $-R^{10}-N(R^8)_2$, $-R^{10}-C(O)OR^8$ и $-R^{10}-C(O)N(R^8)_2$, или два R^{12} вместе с общим азотом, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил или необязательно замещенный *N*-гетероарил;
- каждый R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из прямой связи, необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкениленовой цепи; и
- каждый R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкениленовой цепи;
- в виде выделенного стереоизомера или его смеси, или в виде таутомера или его смеси, или его фармацевтически приемлемой соли, или *N*-оксида.
64. $AXLi$ для применения по любому из пп. 1-62, где указанный $AXLi$ выбран из группы, состоящей из:
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -((7-(*S*)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -((7-(*R*)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- N^5 -(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-1-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- N^5 -(7-(*S*)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -((7*S*)-7-(*трет*-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(7-(ацетамидо)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-((2R)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-((метоксикарбонилметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-((2R)-2-(карбокси)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-(4-(карбокси)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-((карбоксиметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-(4-(этоксикарбонилметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-(4-(карбоксиметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-1-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-((7S)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-((7s)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-((2-метилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-((пропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-((7S)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((1-циклопентилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(2-пропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((3,3-диметилбут-2-ил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((5-хлортиен-2-ил)метил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((2-карбоксифенил)метил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((3-бромфенил)метил)амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(3-пентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((2,2-диметилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 45

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(циклопентилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((циклопентилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(3-метилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(2-этилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(бут-2-ениламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(бутил(бут-2-енил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-((7*S*)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-((метилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и

1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7*S*)-7-(2-бутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

или их фармацевтически приемлемых солей.

53. AXLi для применения по любому из пп. 1-51, где указанный AXLi представляет собой 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7-(*S*)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамин или его фармацевтически приемлемую соль.

54. AXLi для применения по любому из пп. 1-51, где указанный AXLi представляет собой бемцентиниб.

55. AXLi для применения по любому из пп. 1-51, где указанный AXLi выбран из группы, состоящей из:

- Дуберматиниба (№ CAS 1341200-45-0 ; UNII 14D65TV20J);
- Гилтеритиниба (№ CAS 1254053-43-4 ; UNII 66D92MGC8M);
- Кабозантиниба (№ CAS 849217-68-1 ; UNII 1C39JW444G);
- SGI7079 (№ CAS 1239875-86-5);
- Мерестиниба (№ CAS 1206799-15-6 ; UNII 5OGS5K699E);
- Амуватиниба (№ CAS 850879-09-3 ; UNII SO9S6QZB4R);
- Босутиниба (№ CAS 380843-75-4 ; UNII 5018V4AEZ0);
- Ситраватиниба (№ CAS 1123837-84-2 ; UNII CWG62Q1VTB);
- XL092
- Глезатиниба ((№ CAS 936694-12-1; UNII 7Q29OXD98N); и
- Форетиниба ((№ CAS 849217-64-7; UNII 81FH7VK1C4).

56. AXLi для применения по любому из пп. 1-51, где указанный AXLi представляет собой антитело.

57. AXLi для применения по п. 56, где указанное антитело выбрано из группы, состоящей из:

- антитела 1613F12, раскрытого в WO/2013/064685;
- антитело 110D7, раскрытого в WO/2014/068139;
- антитело 1003A2, раскрытого в WO/2014/068139;
- антитело 1024G11, раскрытого в WO/2014/068139;
- антитело hu10G5, раскрытого в WO/2017/220695; и
- антитело YW327.6S2, раскрытого в WO/2011/159980.

58. AXLi для применения по п. 56, где указанное антитело содержит 6 CDR, имеющих последовательности SEQ ID NO: 1-6.

59. AXLi для применения по п. 56, где указанное антитело содержит 6 CDR, имеющих последовательности SEQ ID NO: 7-12.

60. AXLi для применения по п. 56, где указанное антитело содержит:

- домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 13, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 15;
- домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO: 13, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO: 16;
- домен VH, имеющий последовательность SEQ ID NO. 14, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO. 15; или
- домен VH, имеющий последовательность SEQ ID № 14, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID № 16.

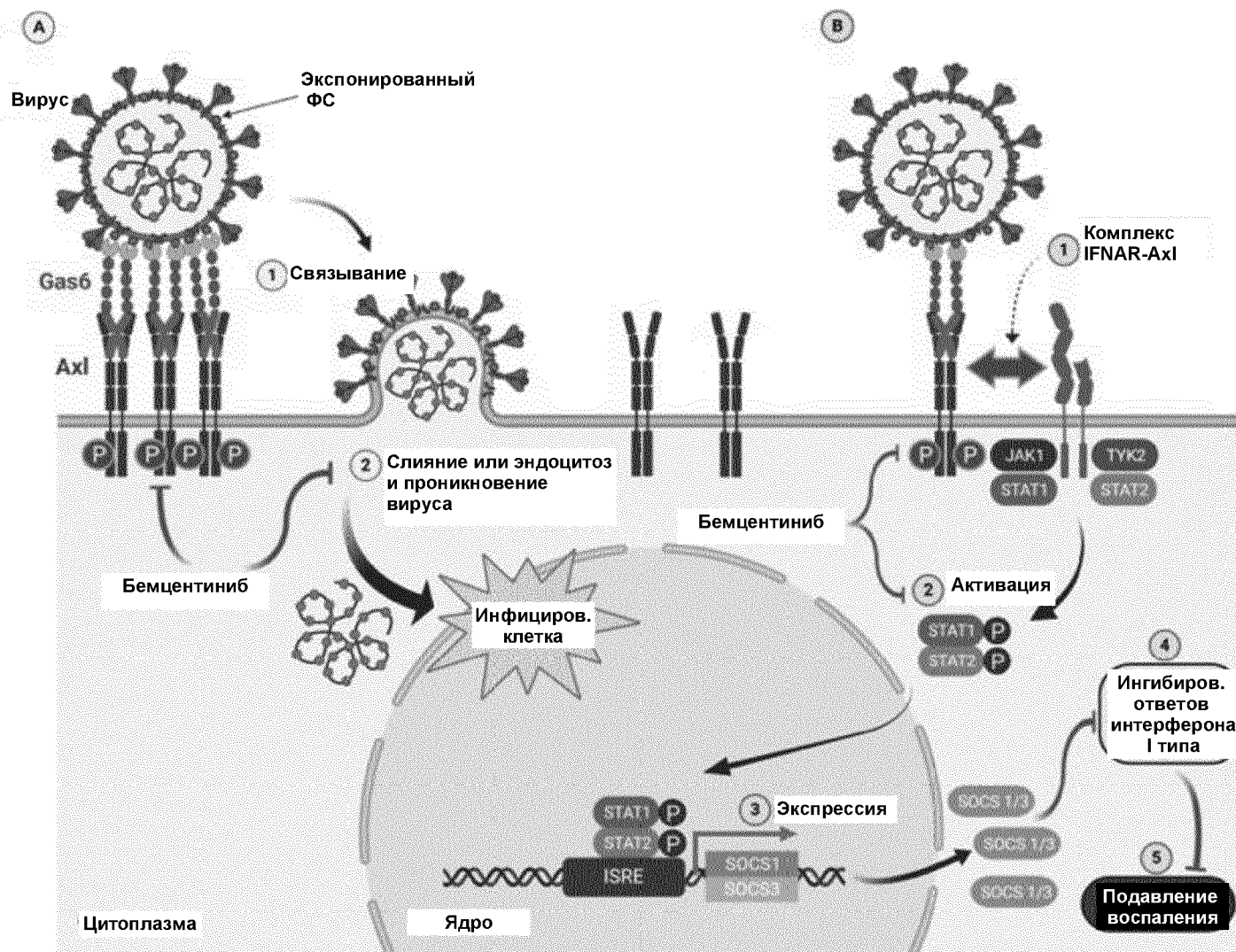
61. AXLi для применения по п. 56, где указанное антитело содержит все 6 CDR, содержащихся в:

- домене VH, имеющем последовательность SEQ ID NO: 13, и домене VL, имеющем последовательность SEQ ID NO: 15;
- домене VH, имеющем последовательность SEQ ID NO: 13, и домене VL, имеющем последовательность SEQ ID NO: 16;
- домене VH, имеющем последовательность SEQ ID NO. 14, и домене VL, имеющем последовательность SEQ ID NO. 15; или
- домене VH, имеющем последовательность SEQ ID № 14, и домене VL, имеющем последовательность SEQ ID № 16.

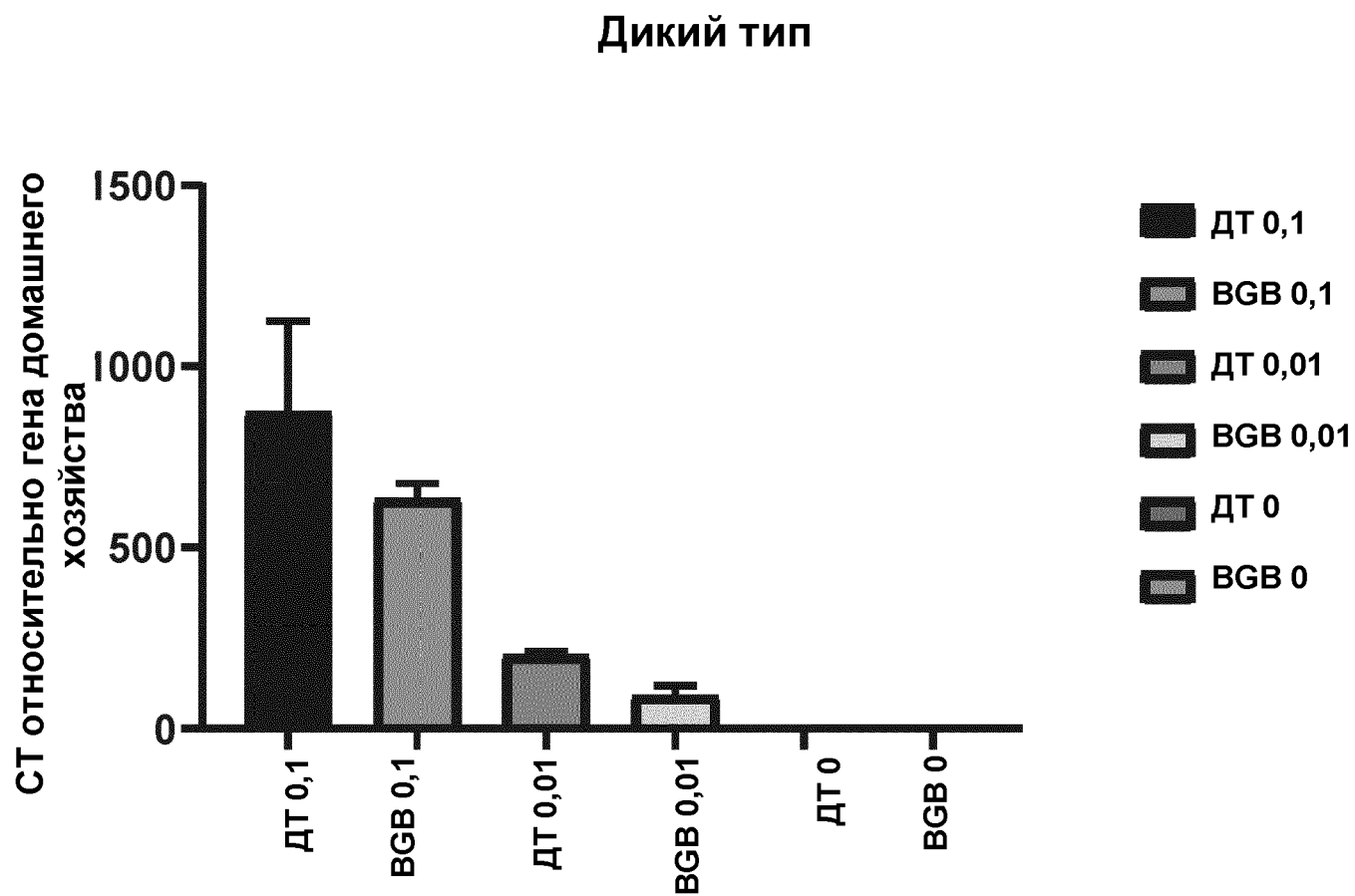
62. AXLi для применения по п. 56, где указанное антитело представляет собой тилвестамаб.

63. Фармацевтическая композиция, содержащая AXLi по любому из пп. 52-62 и второй противовирусный агент.

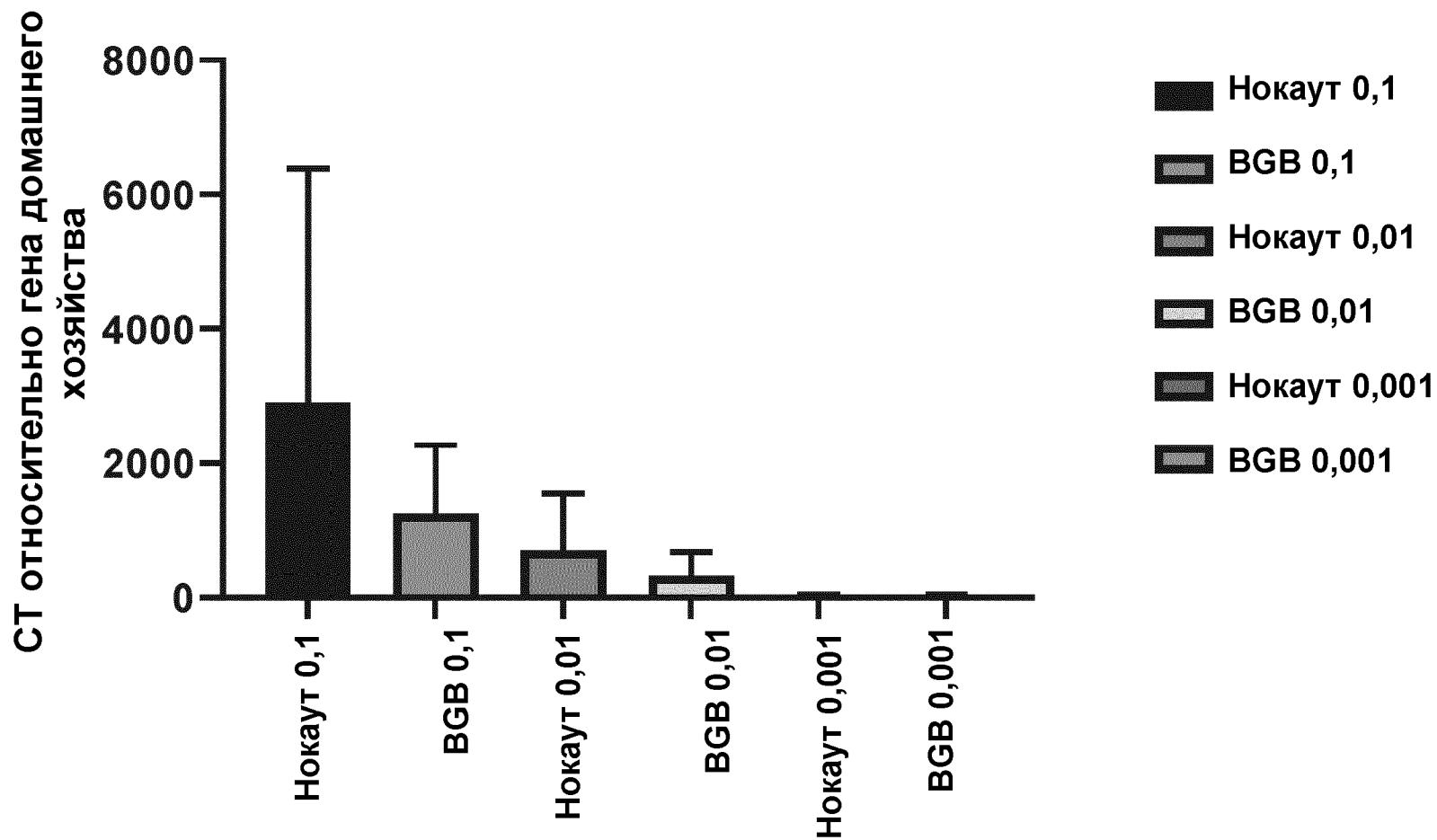
64. Фармацевтическая композиция по п. 5, где второй противовирусный агент является таким, как определено в любом из пп. 25-35.



Фигура 1

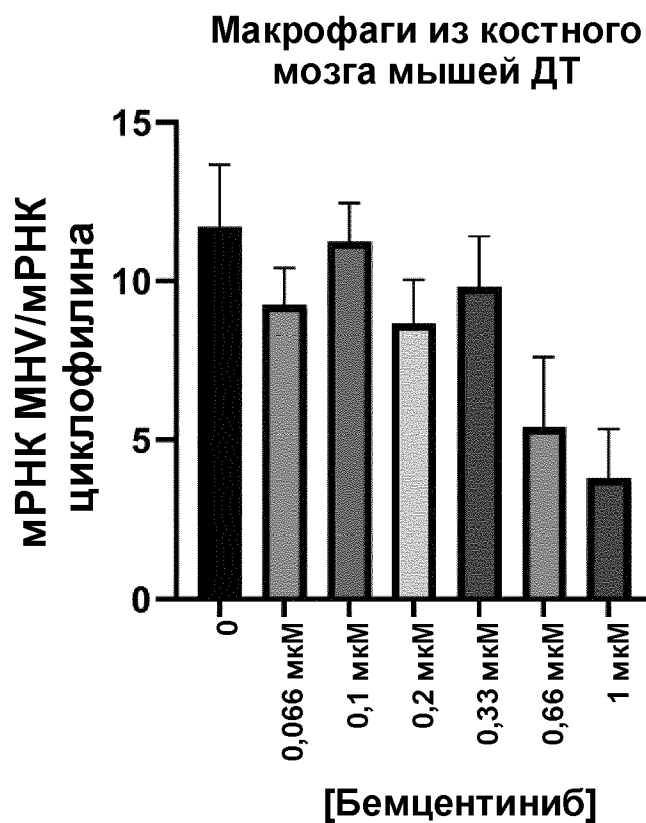


Нокаут гена ISG1

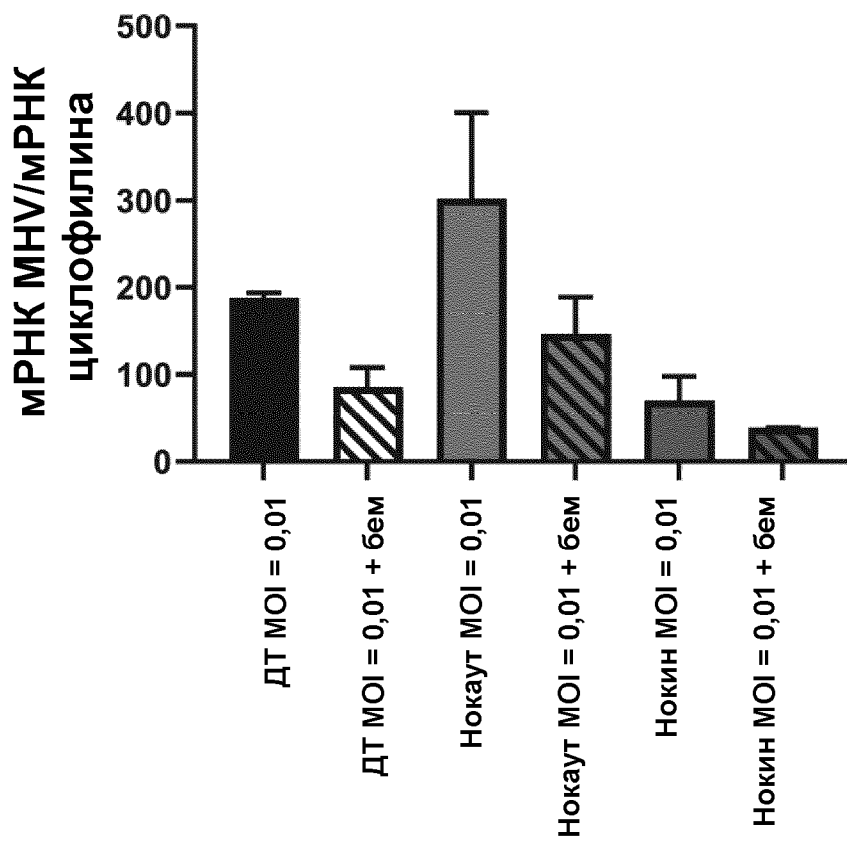


Фигура 2В

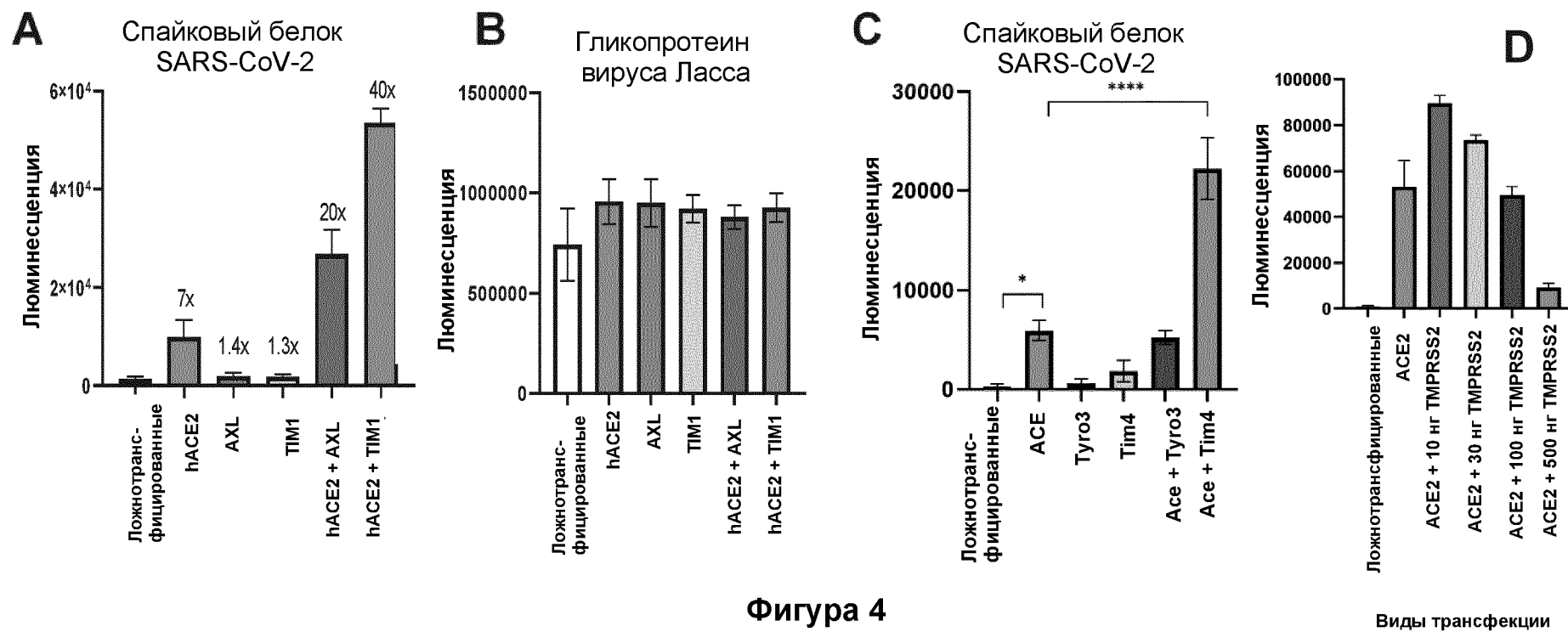
А

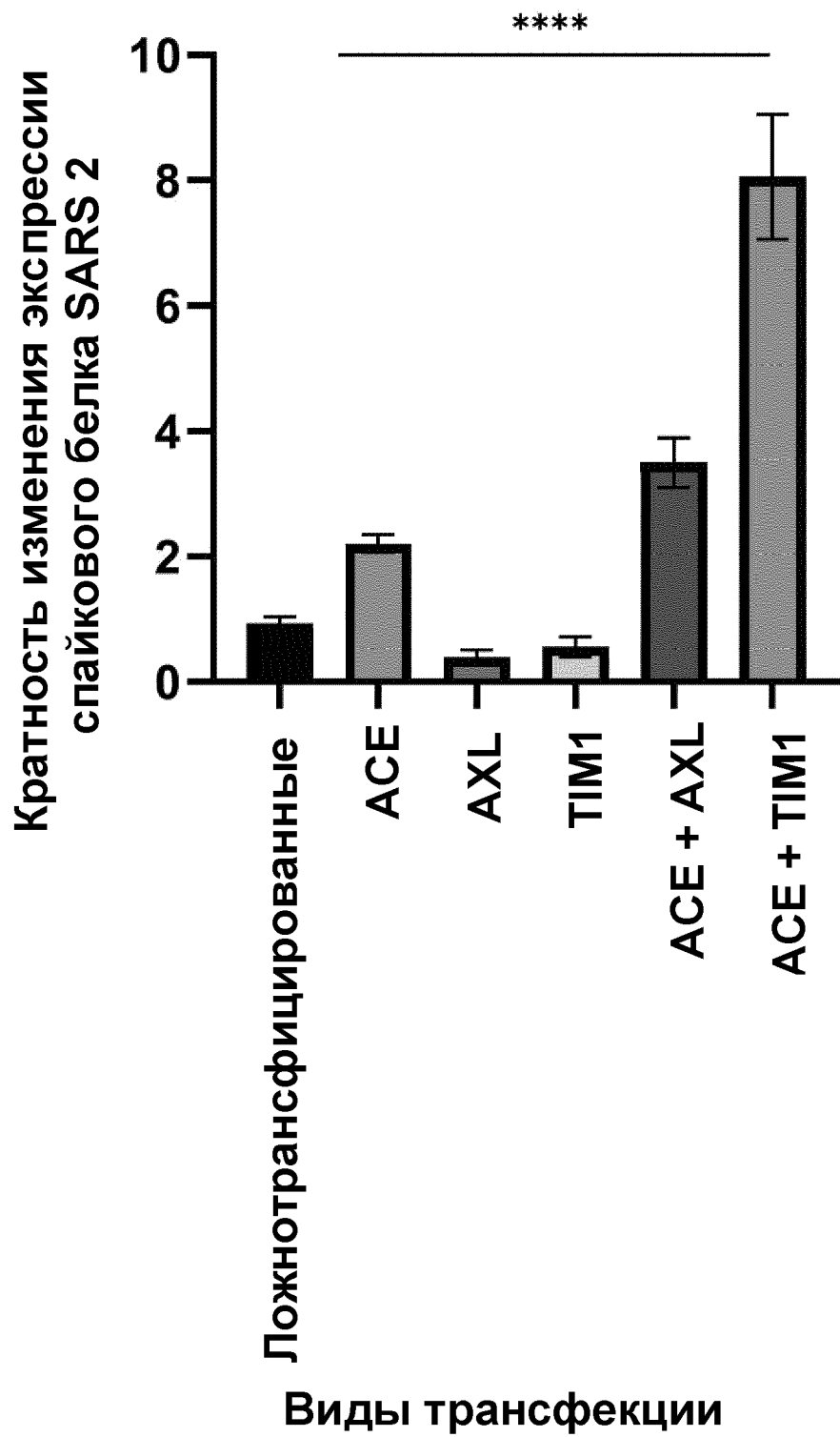


В



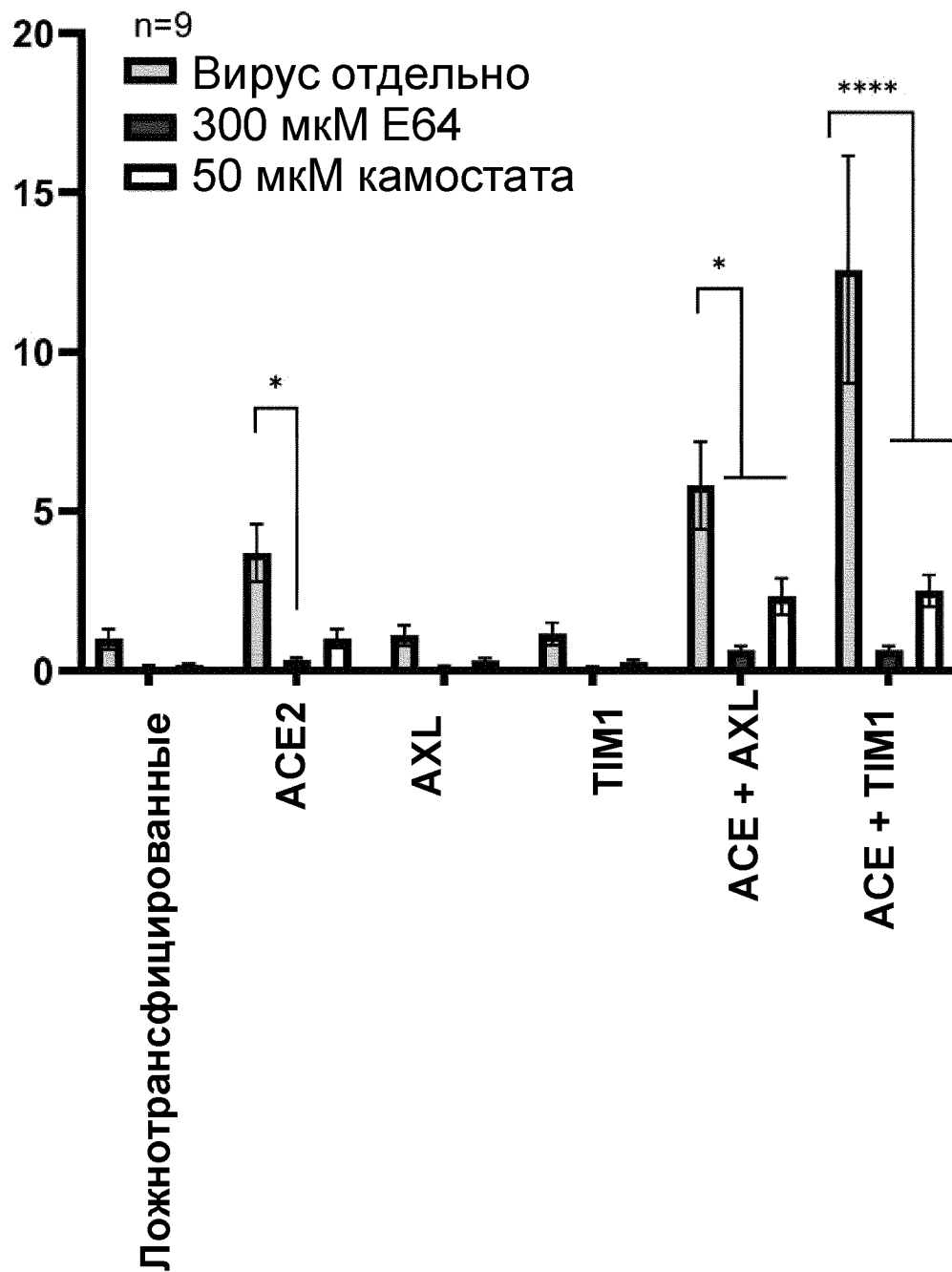
Фигура 3



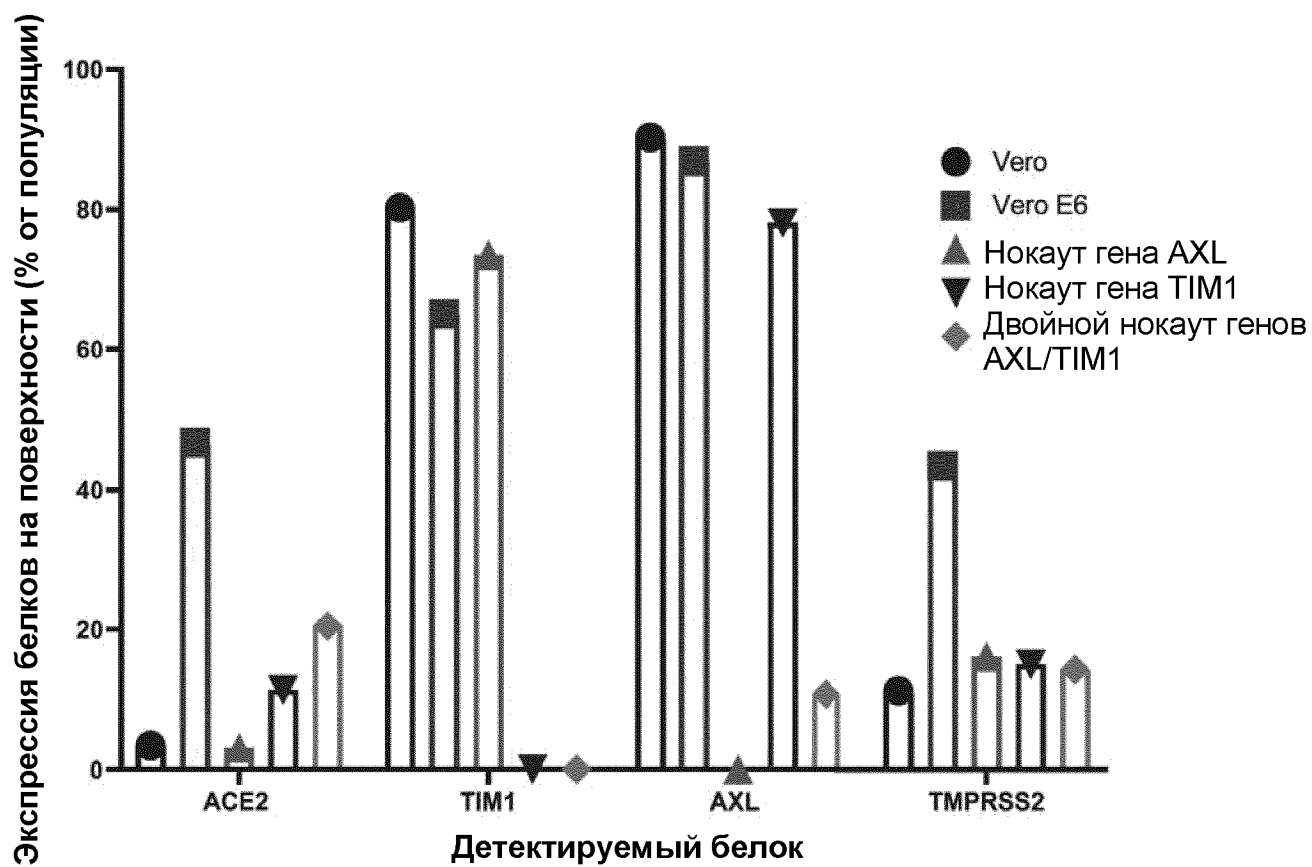


Фигура 5

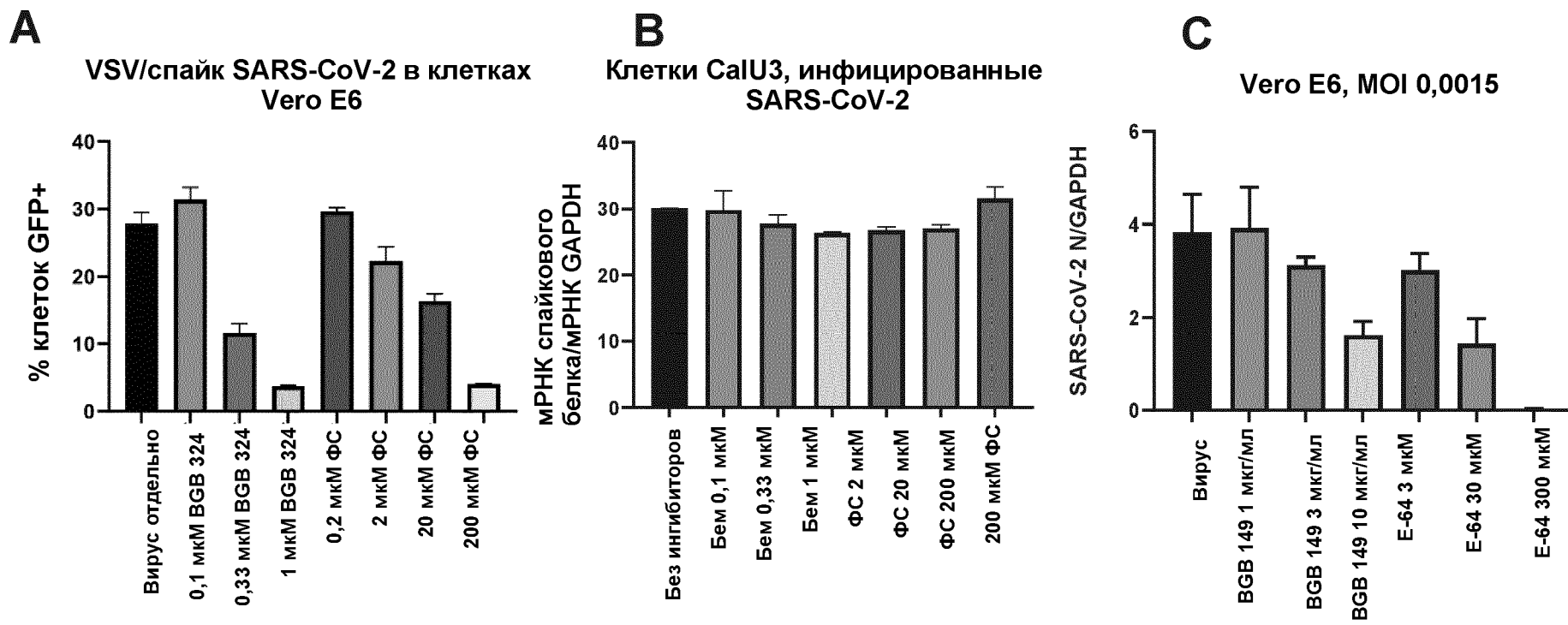
Кратность изменения люминесценции
(относительно ложнотрансфицированных
клеток, обработанных вирусом отдельно)



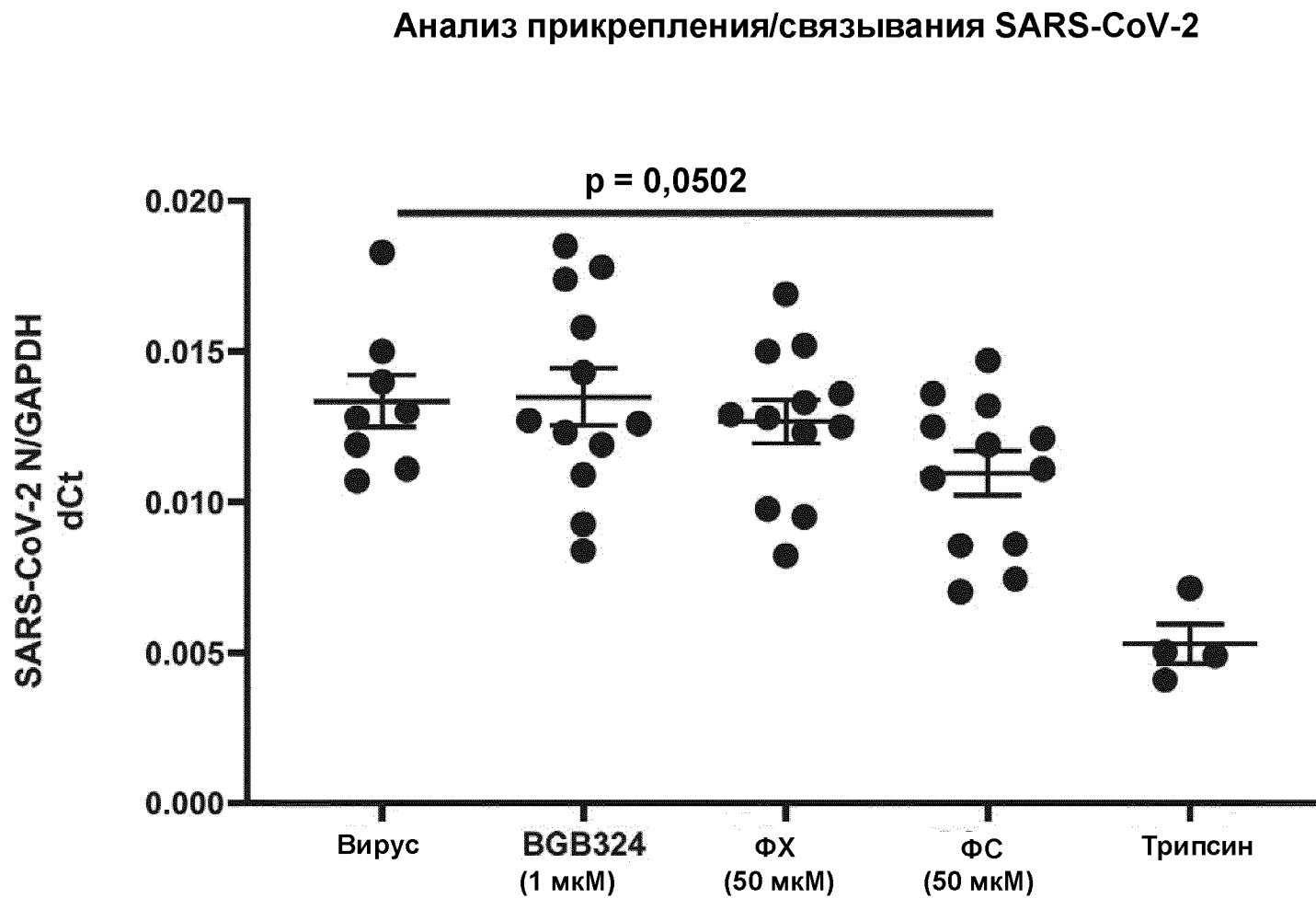
Фигура 6



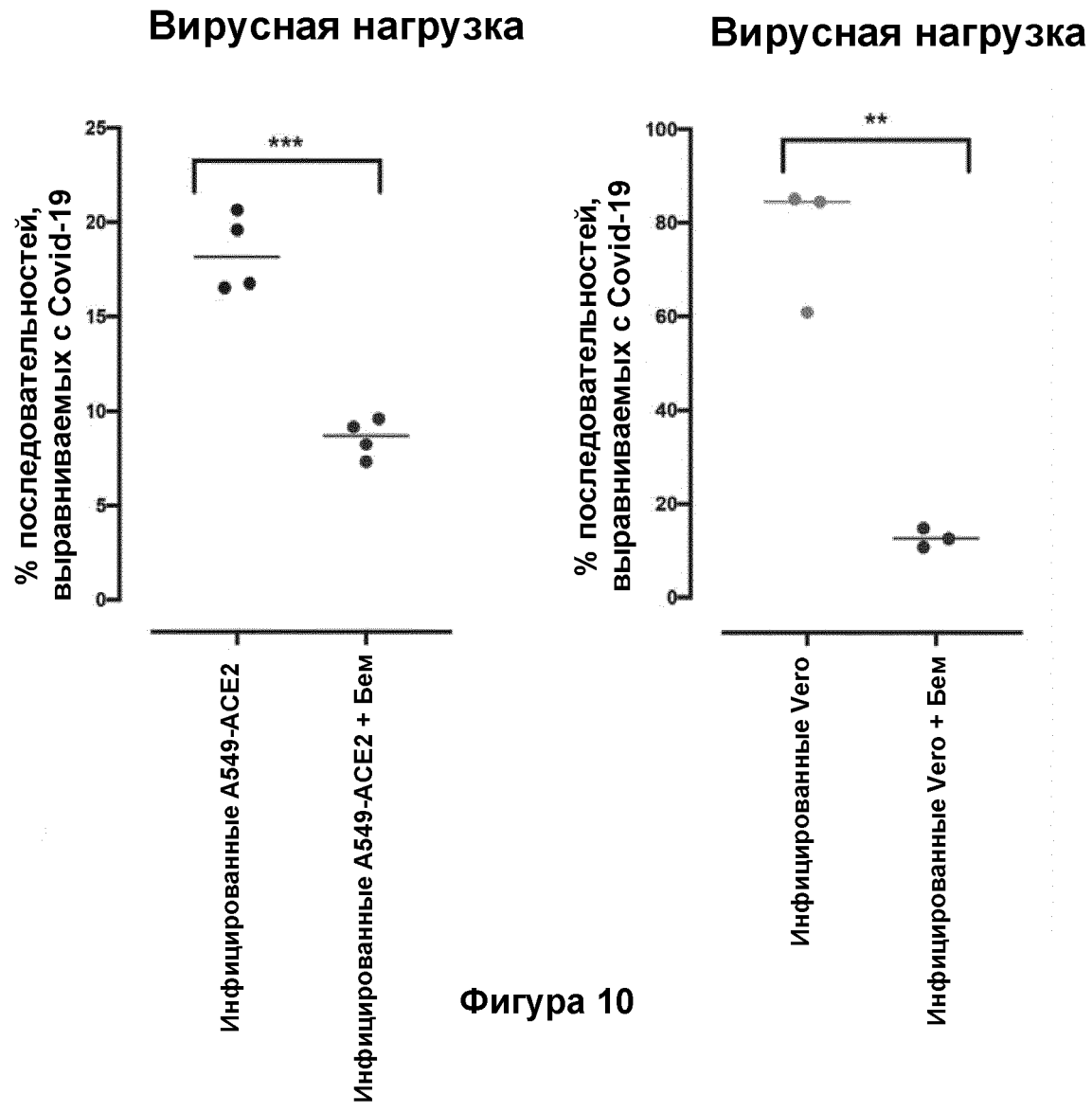
Фигура 7

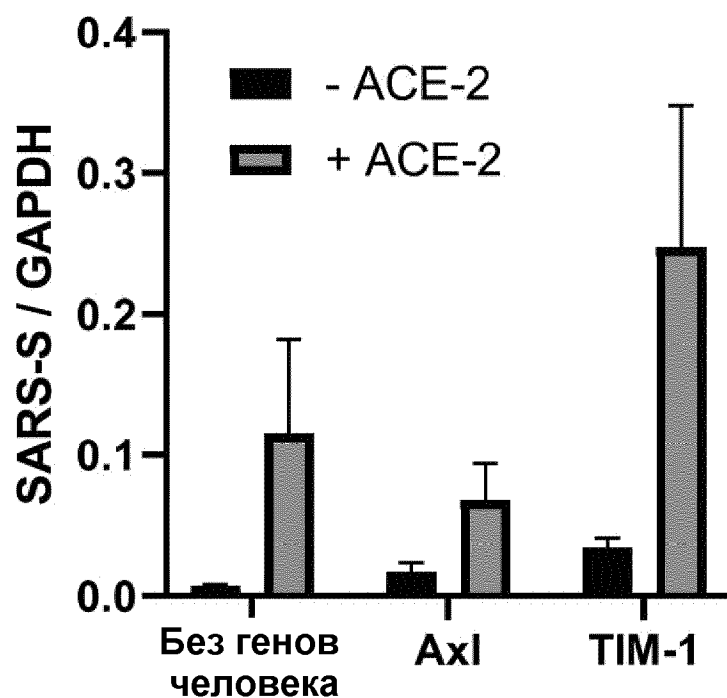


Фигура 8



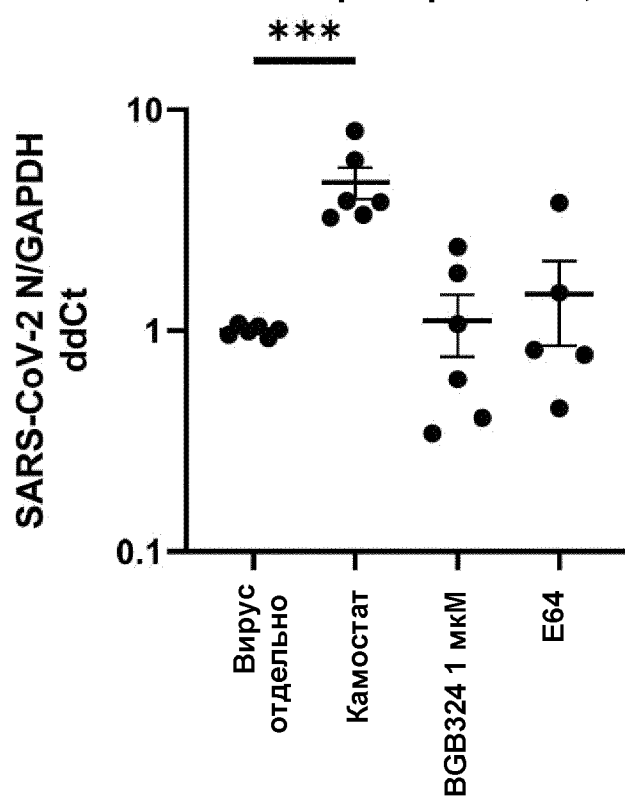
Фигура 9





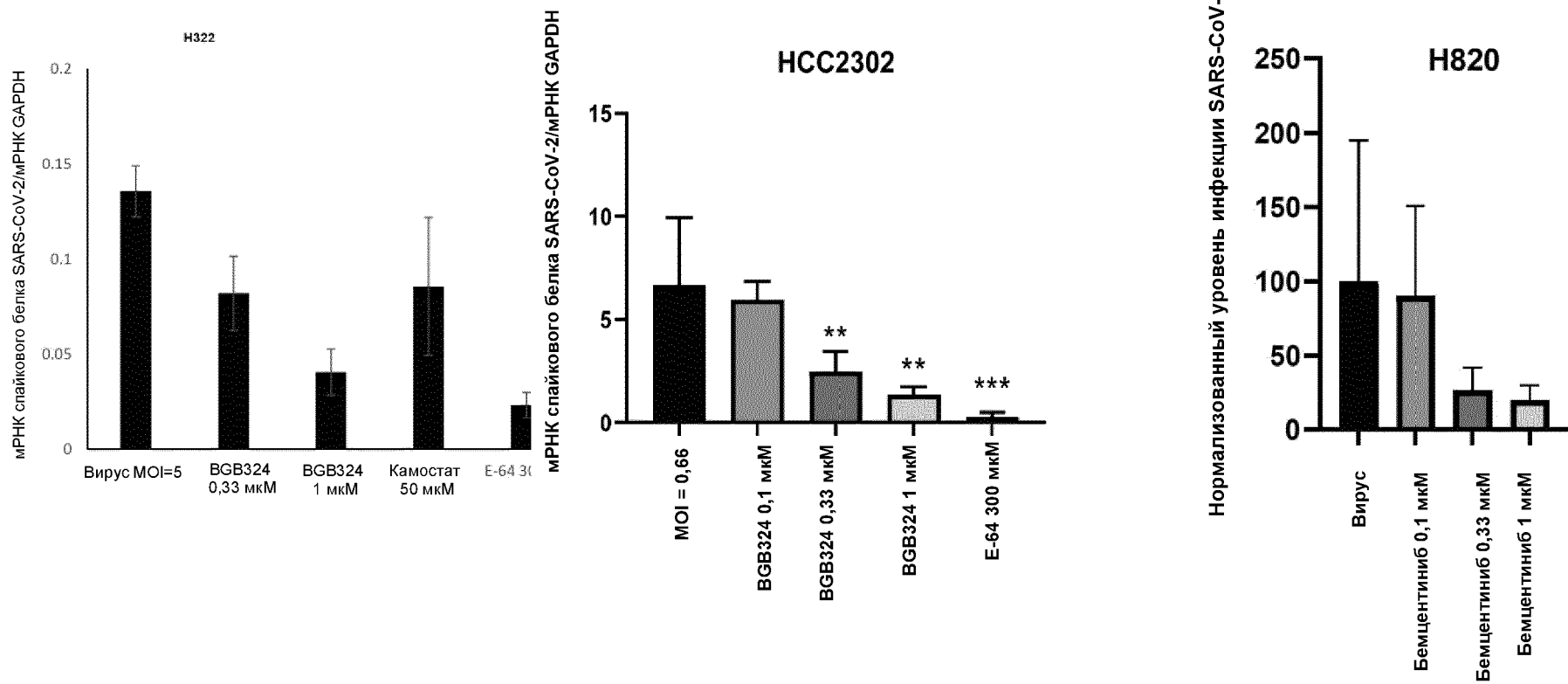
Фигура 11

SARS-2 N ddCt для клеток HAE-ALI через 72 ч после инфицирования, анализ 2



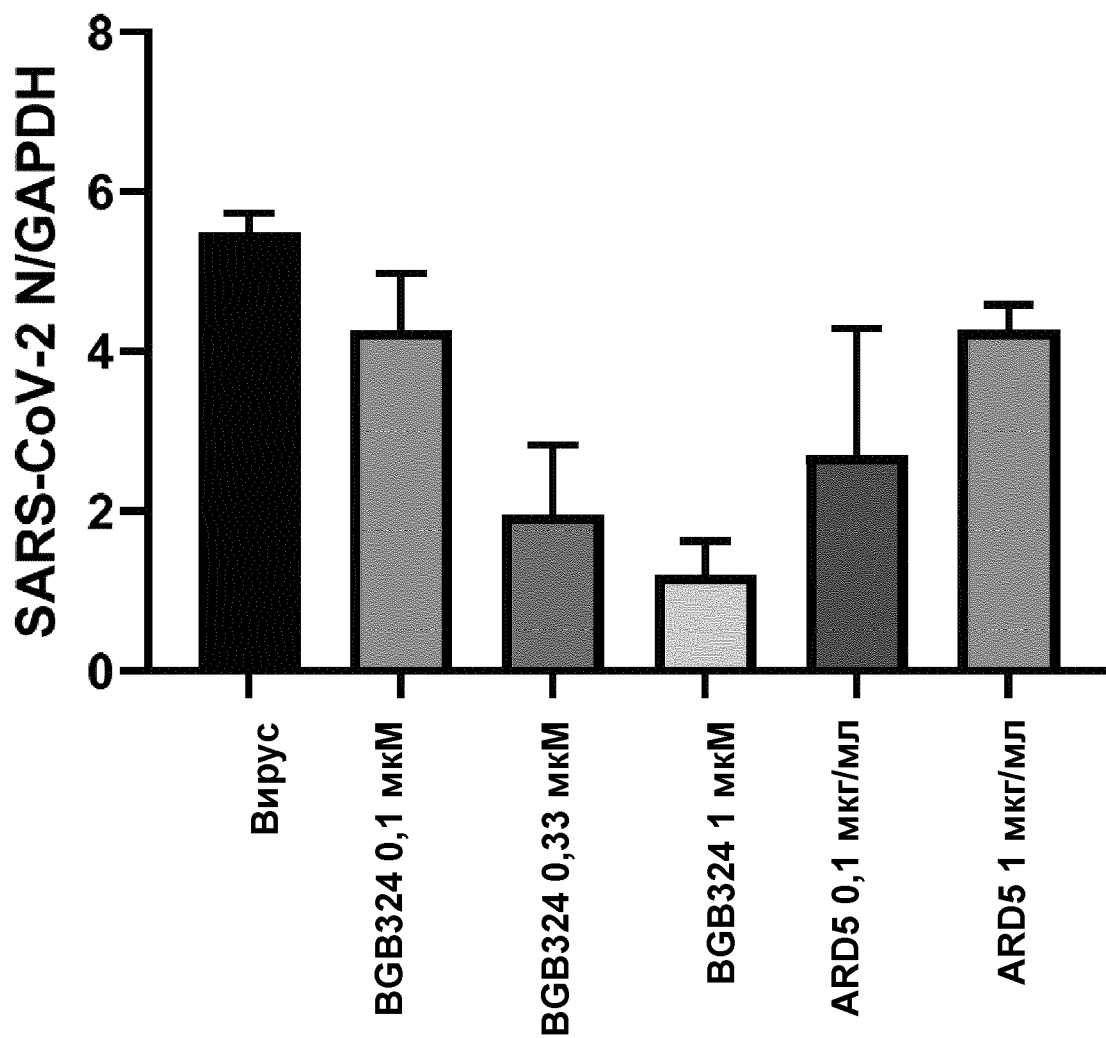
MOI 0,1, арисал в течение 1 ч, 72 ч после инфицирования

Фигура 12

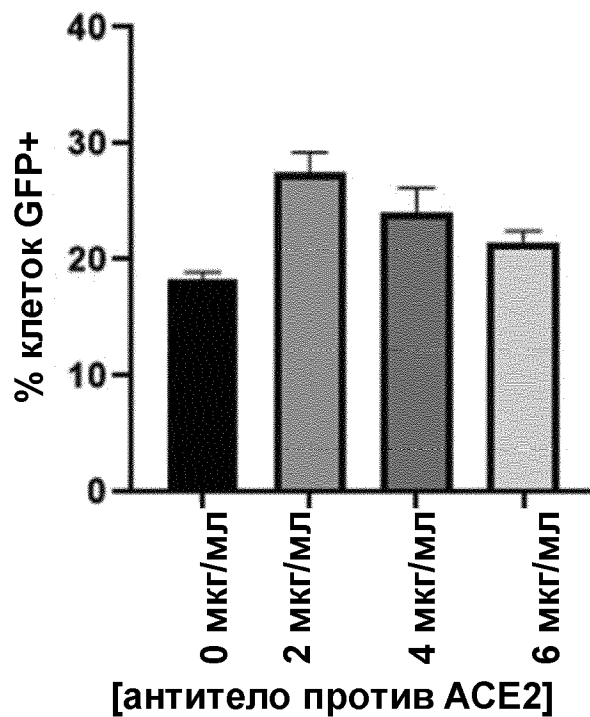


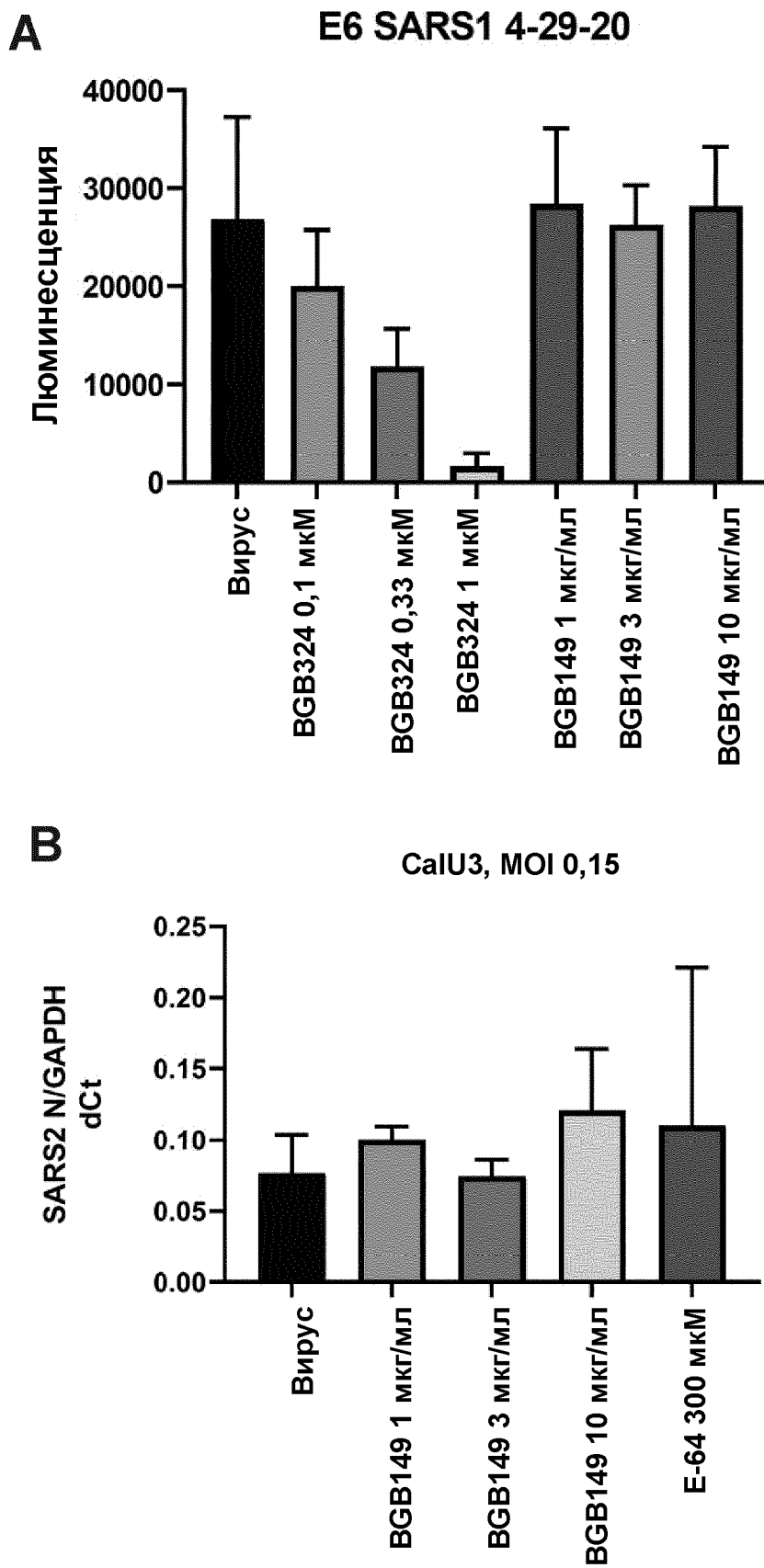
Фигура 13

Huh7, MOI 0,1

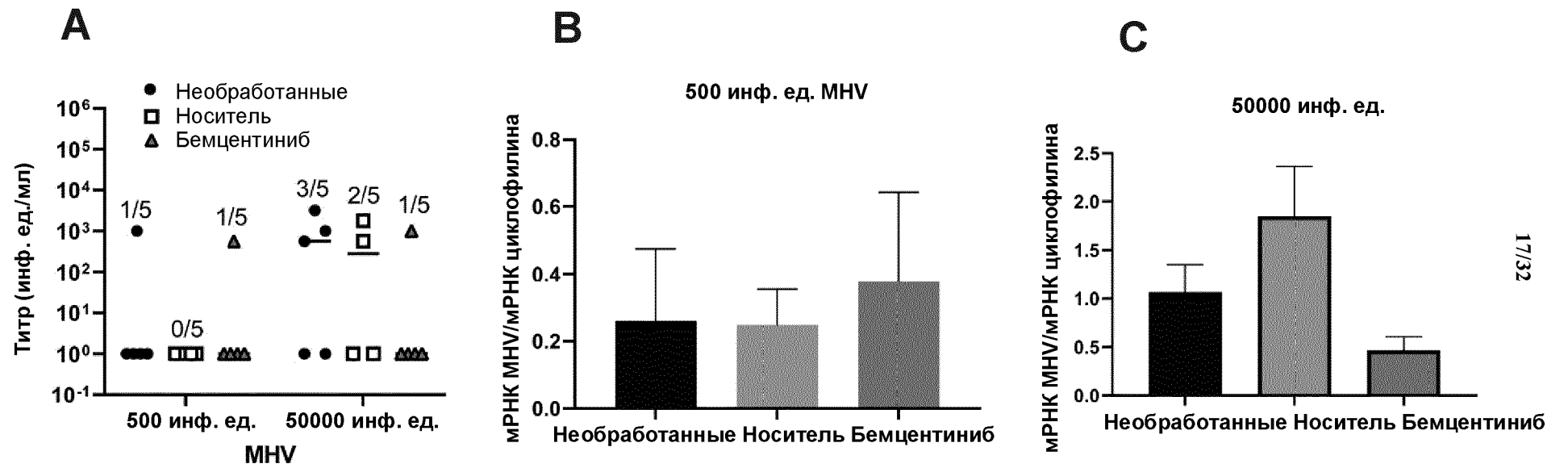


Фигура 14

Vero E6, трансдуцированные псевдовирioнами SARS-CoV-2**Фигура 15**

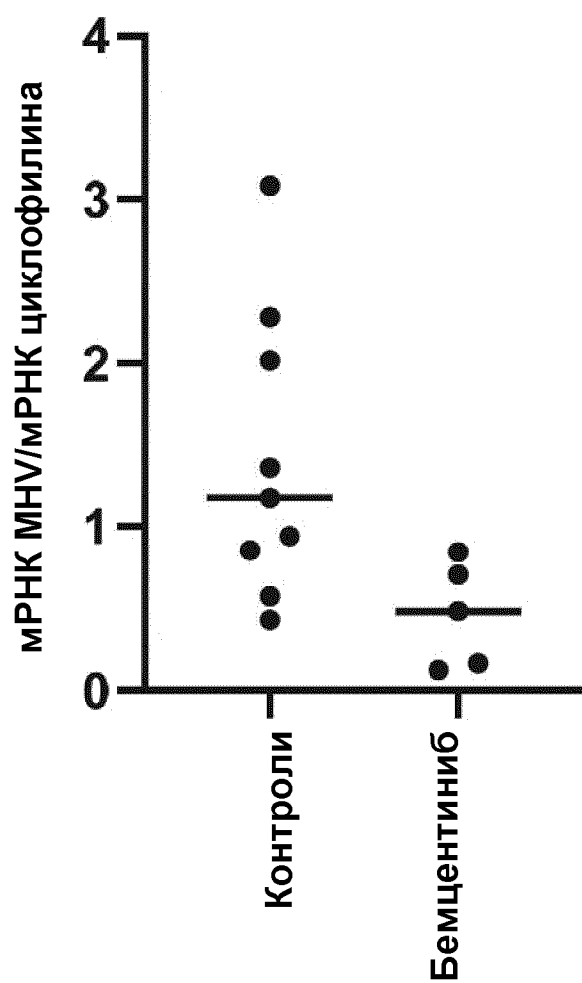


Фигура 16



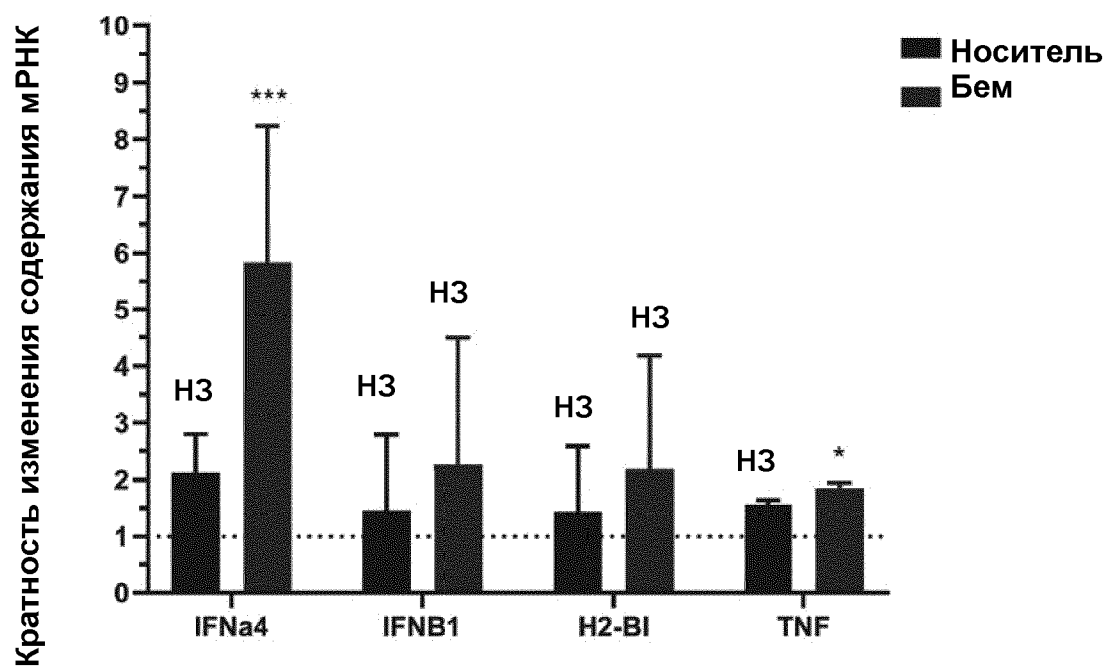
Фигура 17

50000 инф. ед. МНУ, объединенные контроли

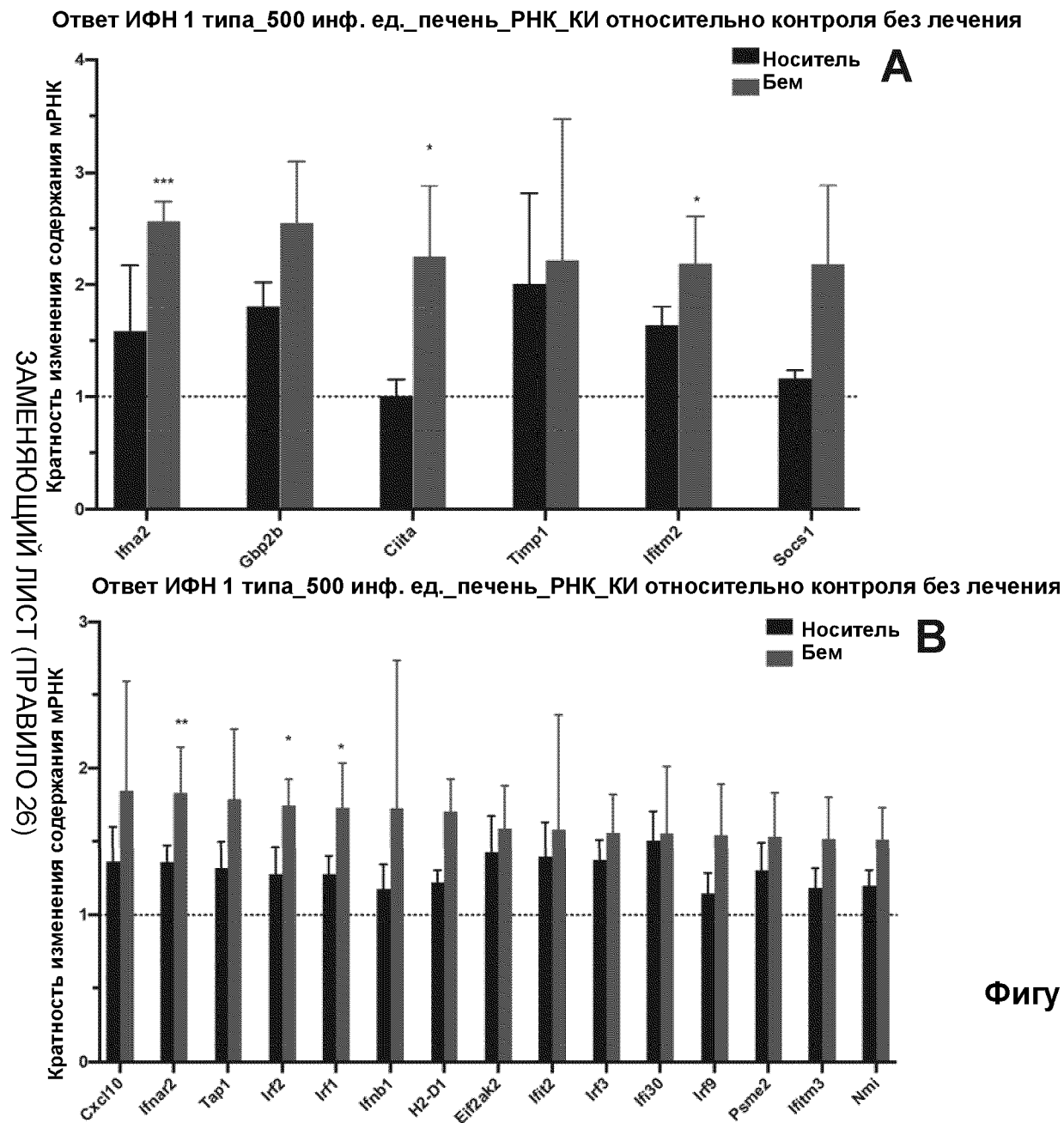


Фигура 18

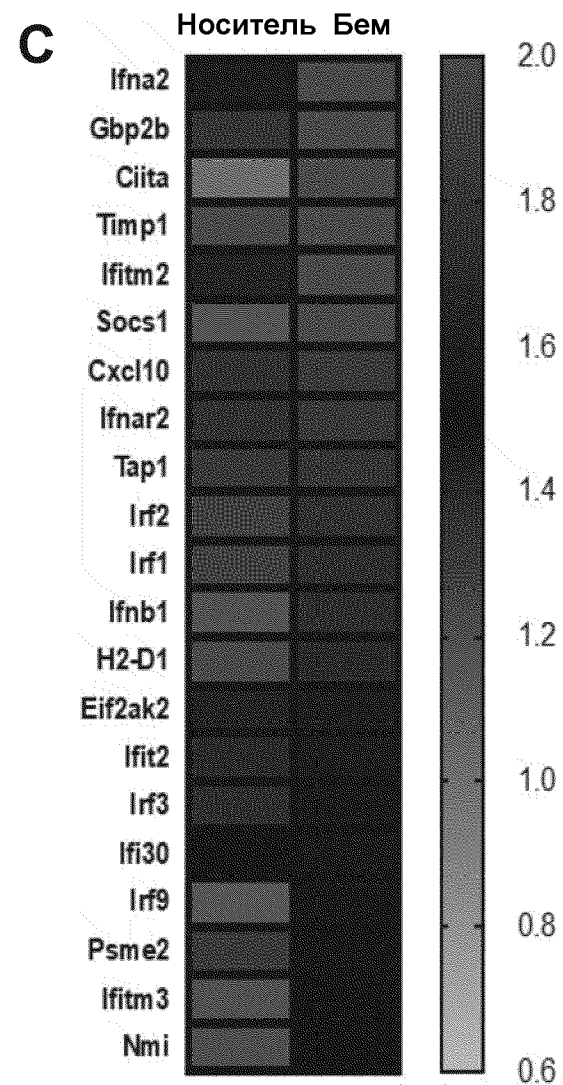
Гены ИФН 1 типа_500 инф. ед._селезенка_РНК_кратность изменения
относительно контроля без лечения



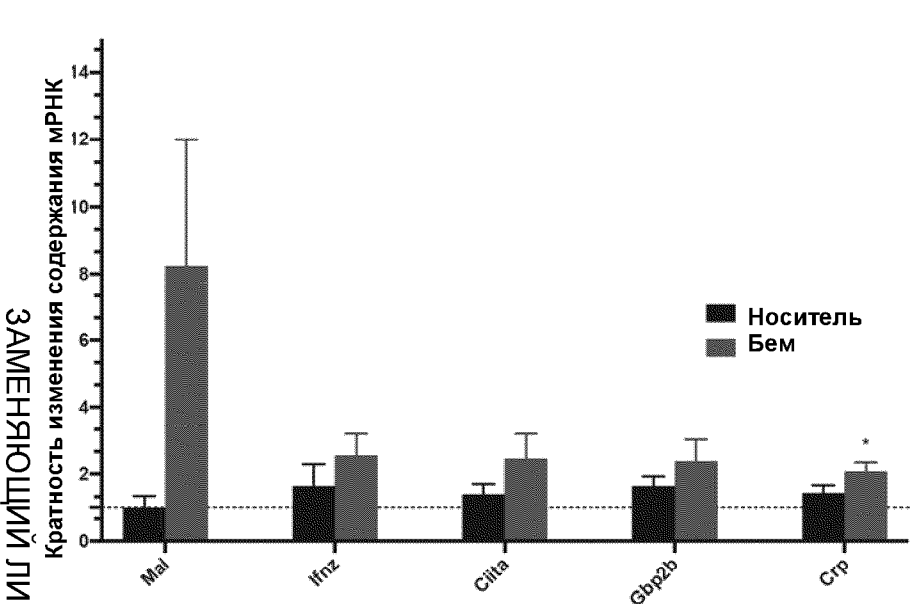
Фигура 19



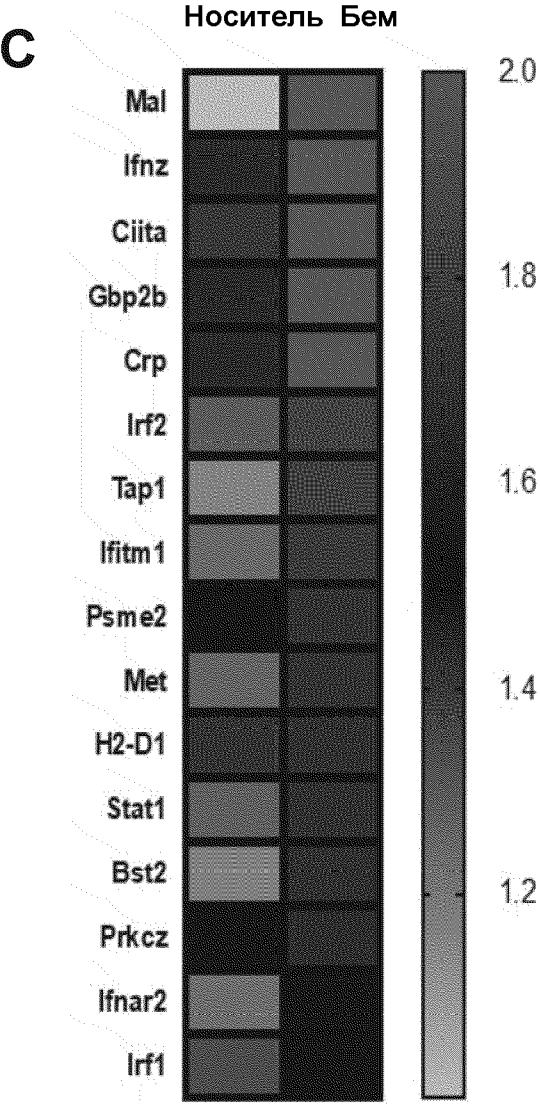
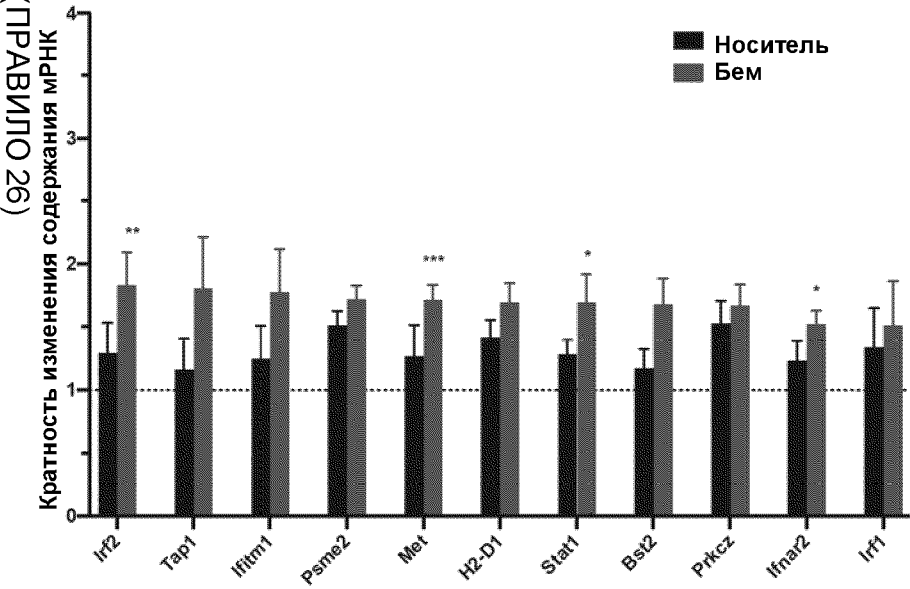
Фигура 20



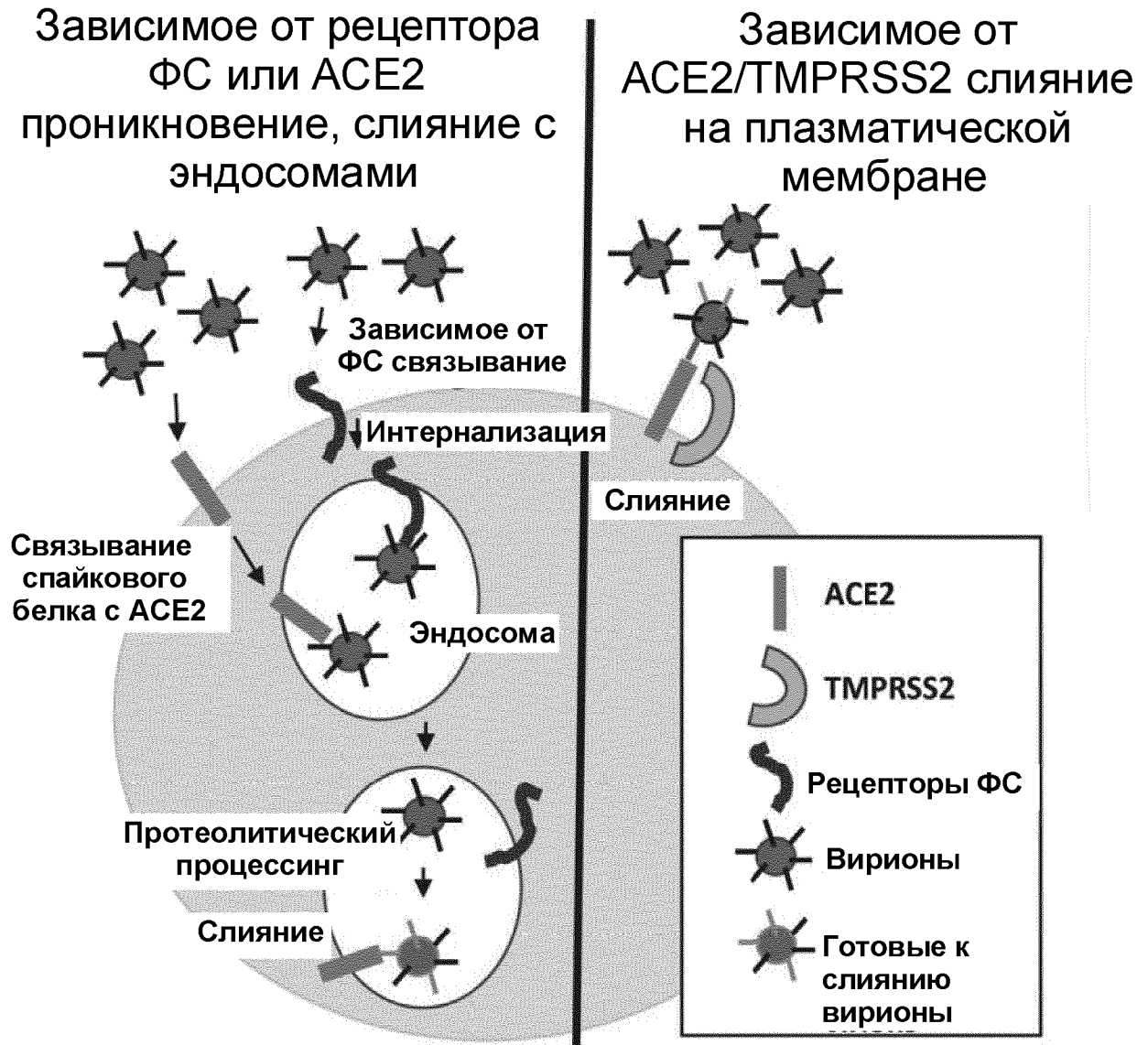
Ответ ИФН 1 типа_50000 инф. ед._печень_РНК_КИ относительно контроля без лечения



Ответ ИФН 1 типа_50000 инф. ед._печень_РНК_КИ относительно контроля без лечения



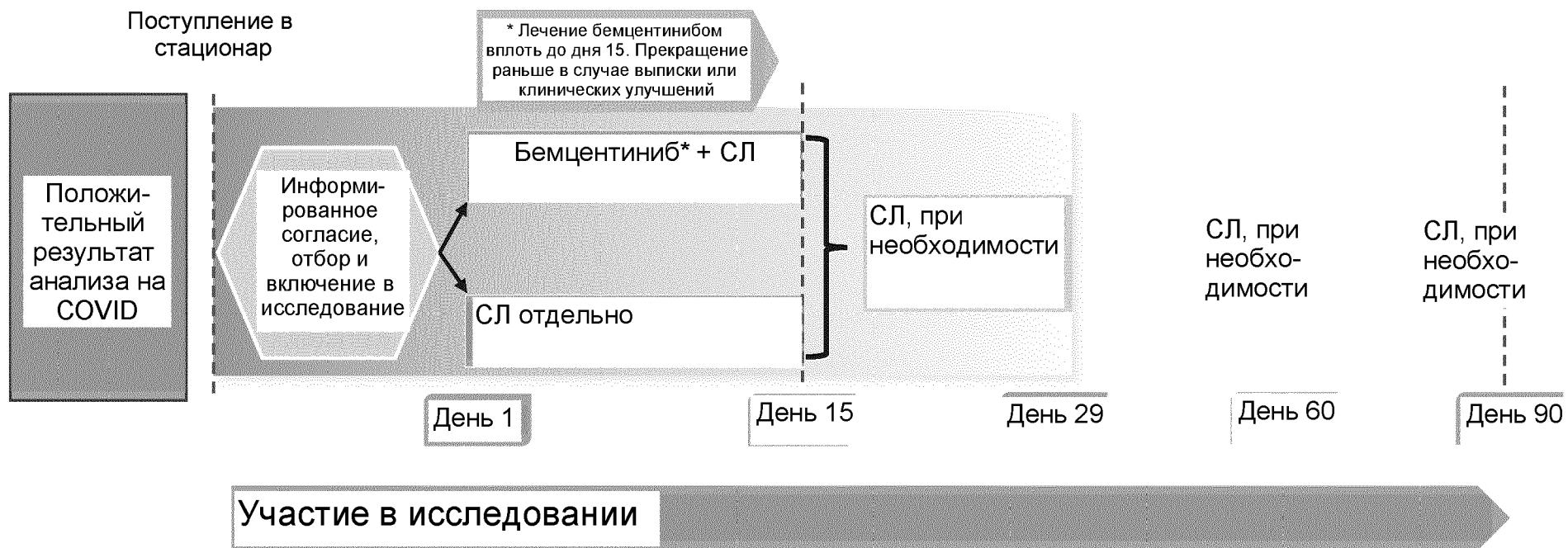
Фигура 21



Фигура 22

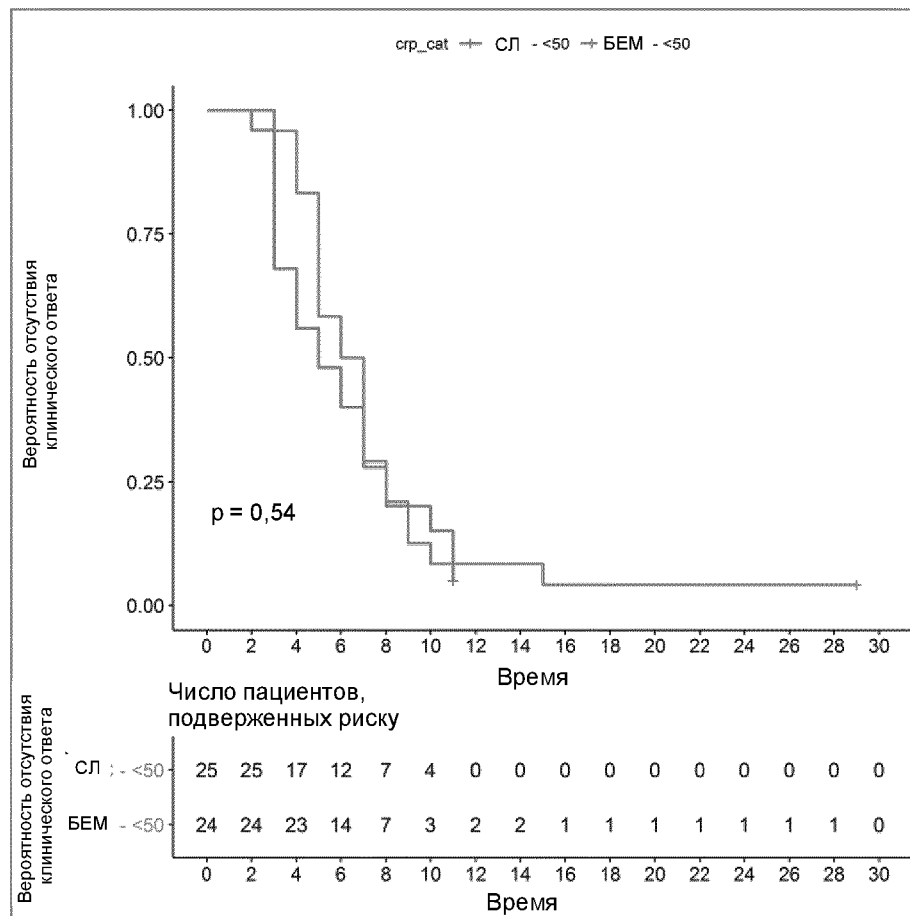
	Состояние	Тяжесть	Поддерживающая терапия	BGBC020	Декса-метазон	Антагонисты рецептора 9-Л-И	Ремдесивир
0	Неинфицированные	отсутствие клинич. или вирусологических признаков инфекции					
1	Амбулаторное лечение	без ограничения нагрузки					
2		ограничение нагрузки					
3	Госпитализированные	умеренная	без кислородной терапии				
4			кислород через маску или назальные канюли				
5		тяжелая	неинваз. вентиляц. или высокопоточн. оксигенация				
6			интубация и механическая вентиляция				
7			вентиляция и дополнит. поддержание функции органов - сосудосуживающие средства - заместит. почечная терапия (ЗПТ) - экстракор. мембр. оксигенация (ЭКМО)				
8		смерть					

Фигура 23

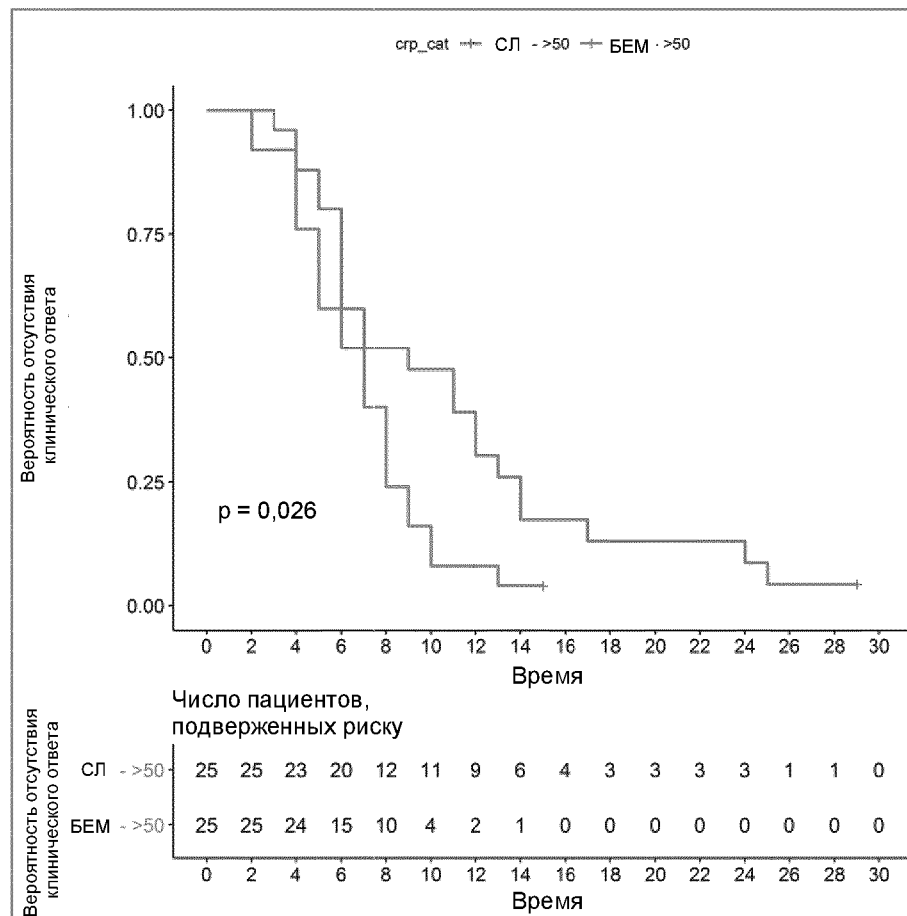


Фигура 24

A

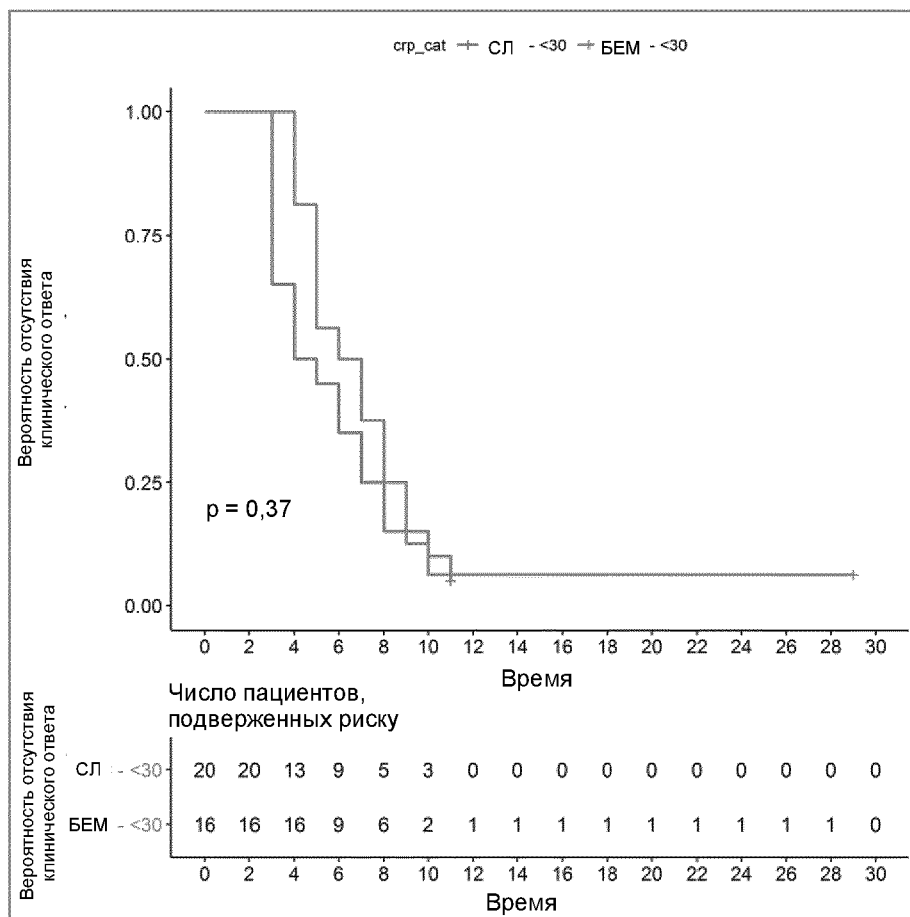


B

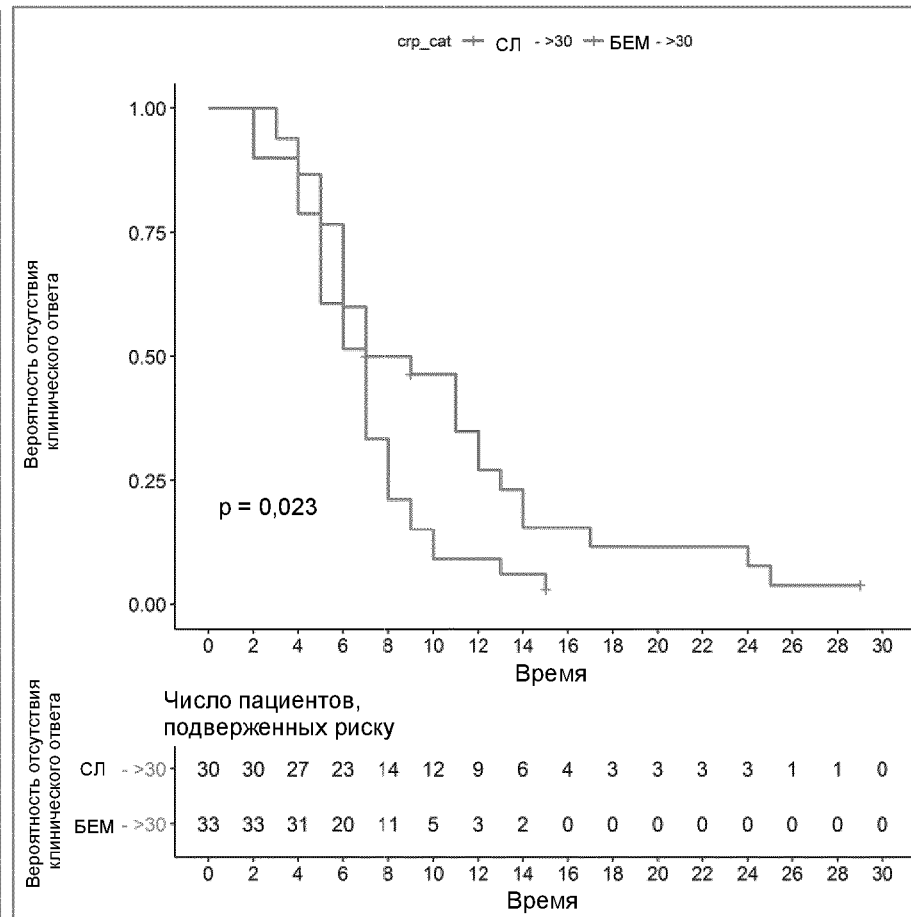


Фигура 25

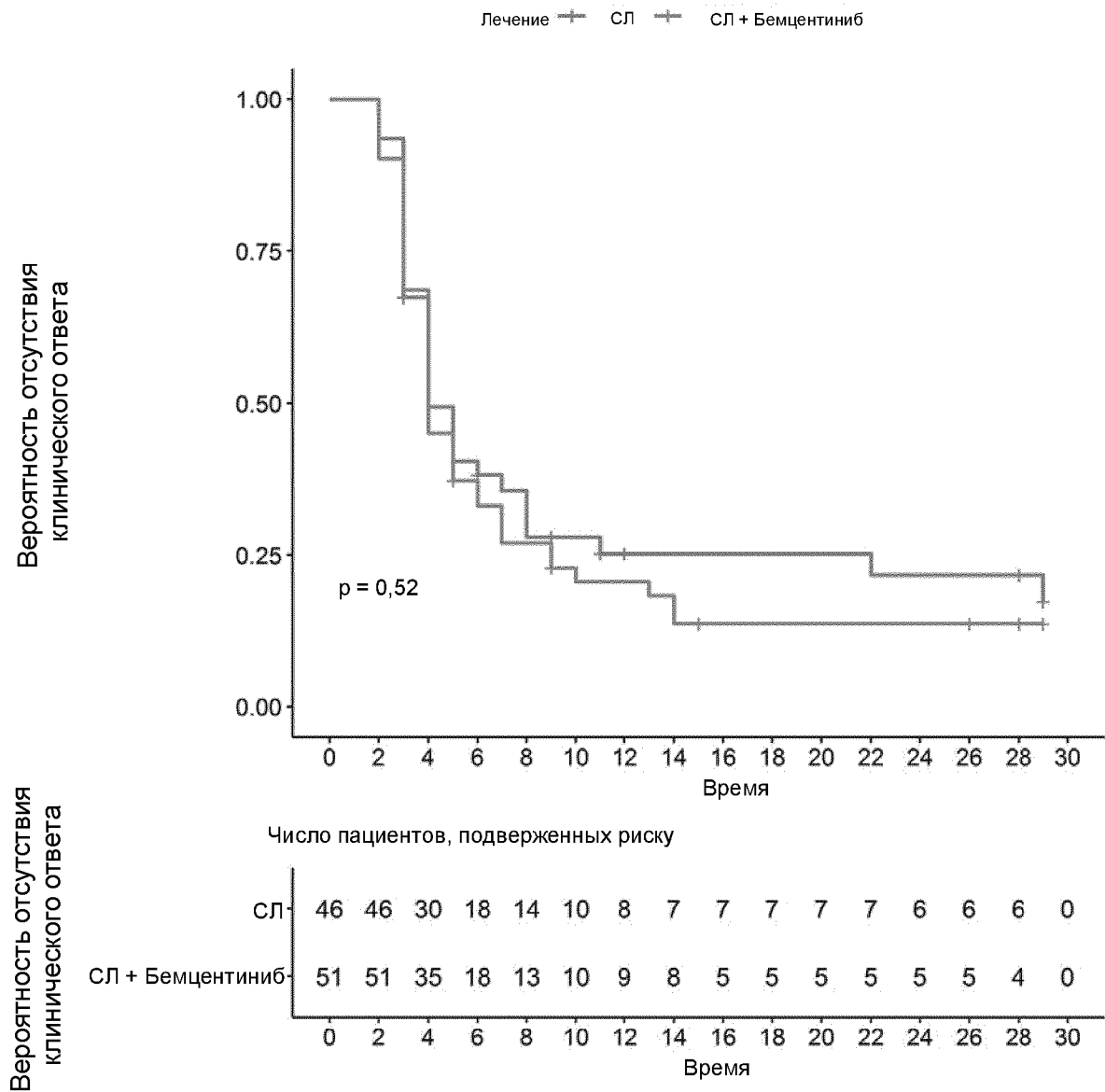
A



B



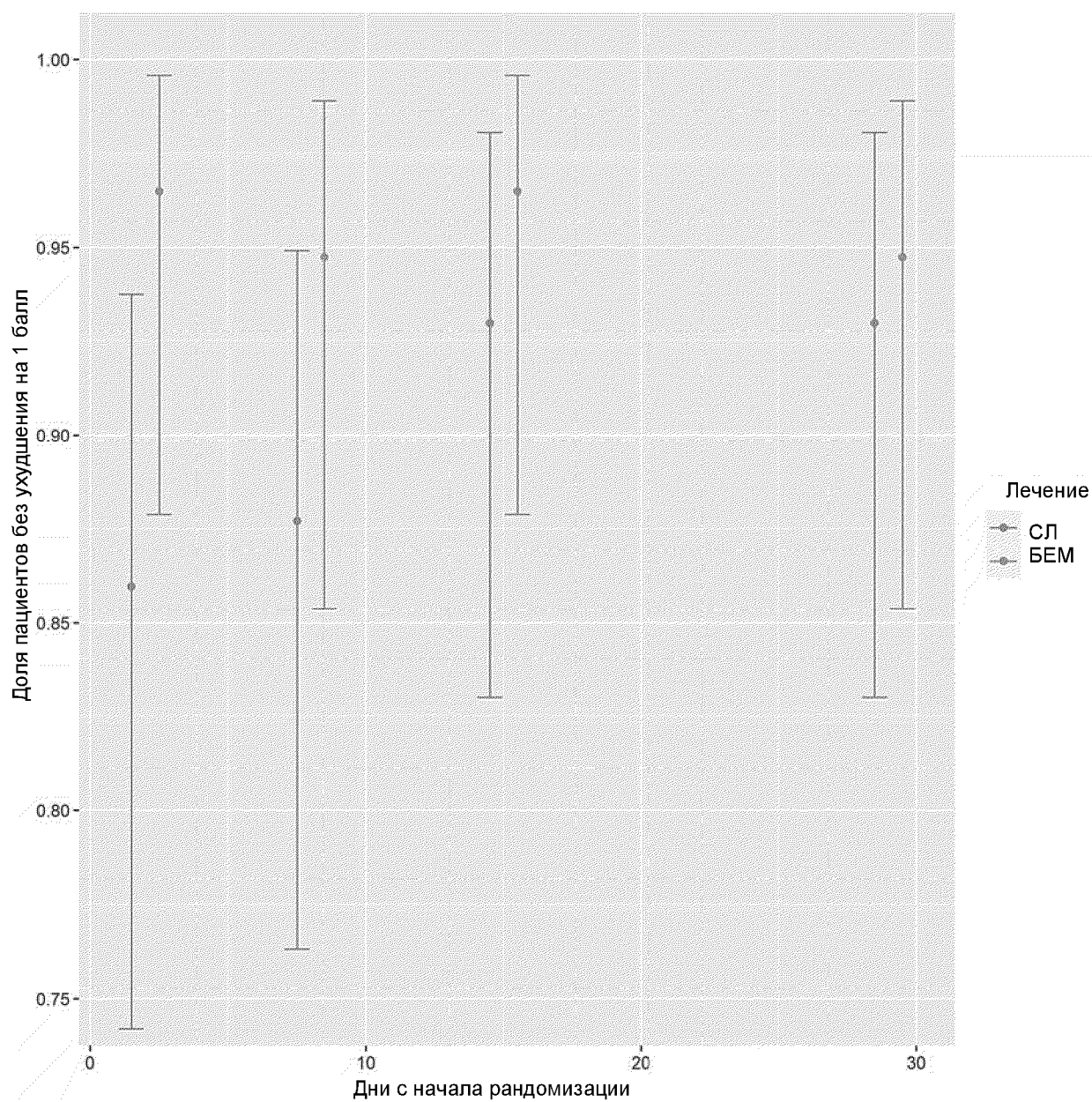
Фигура 26



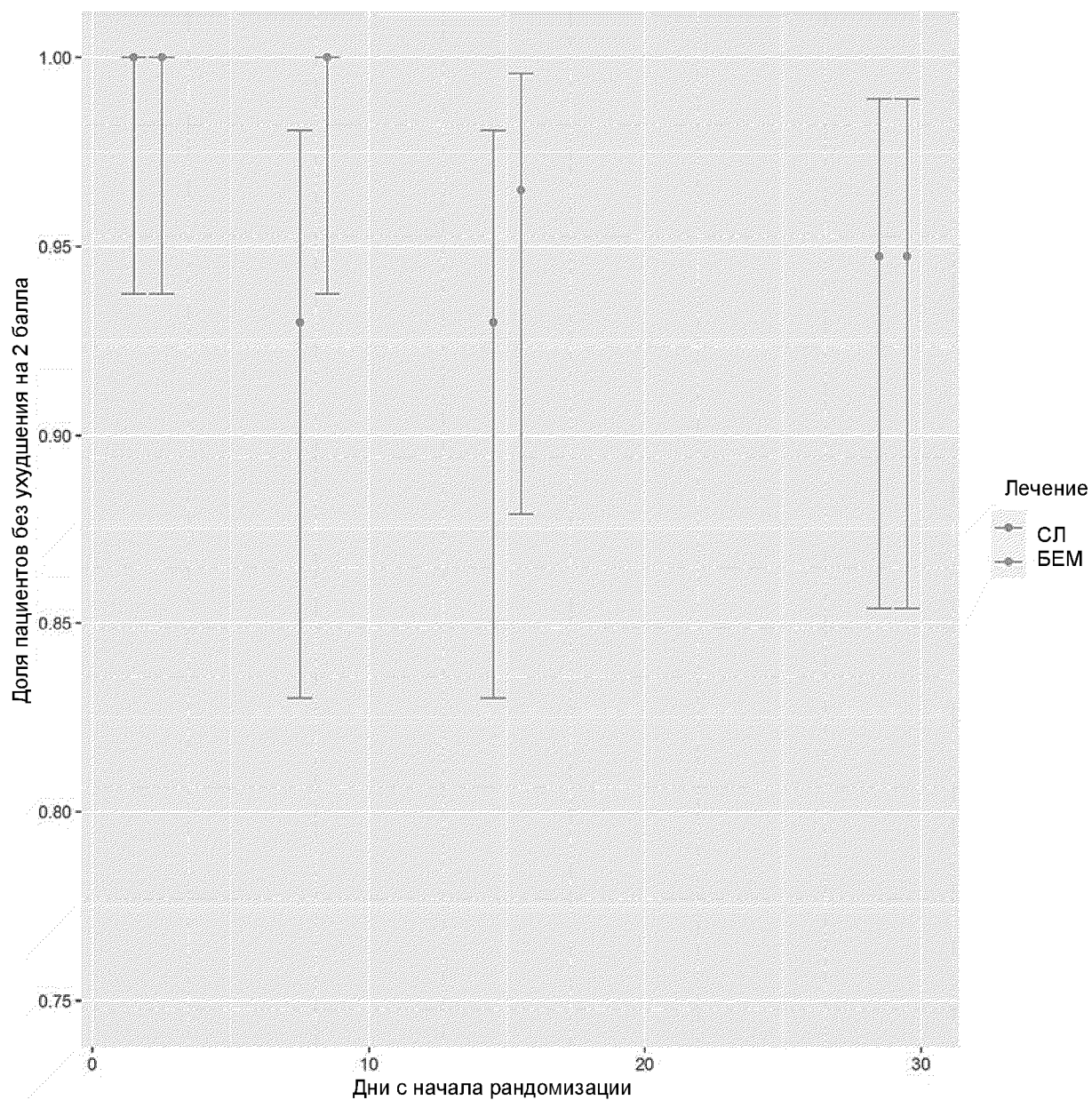
Фигура 27

Фигура 28

А

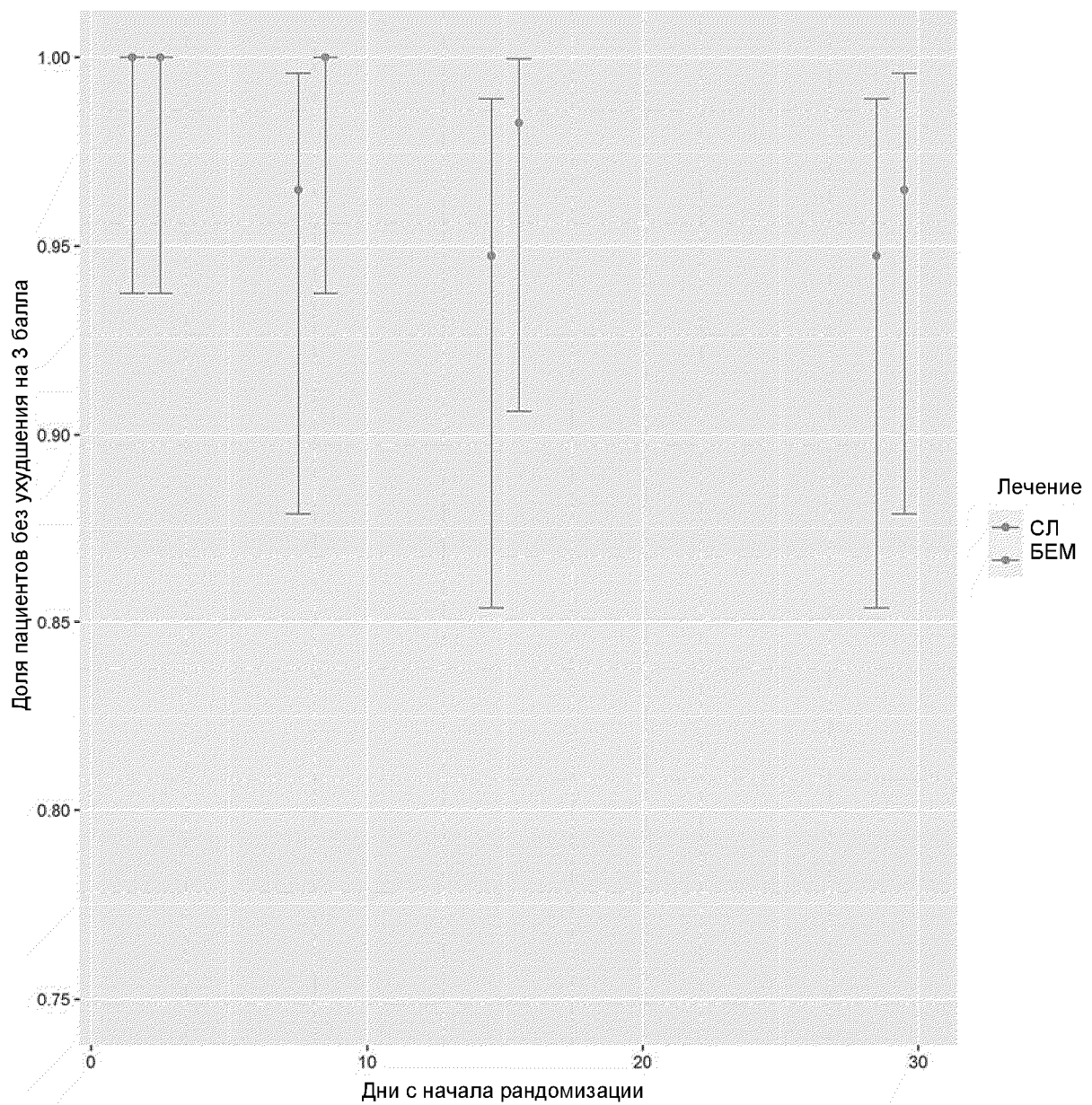


Фигура 28 Продолж.

В

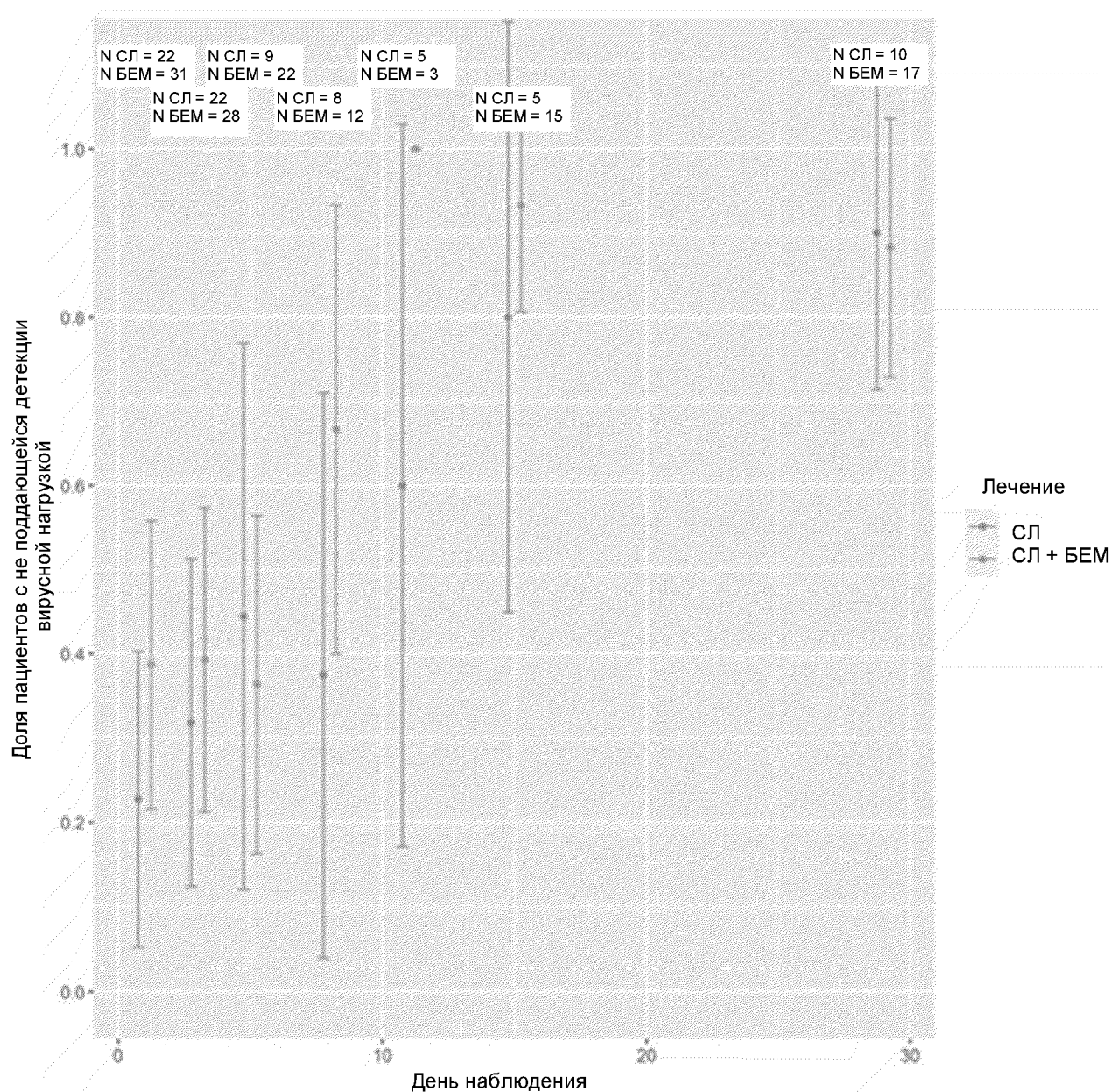
Фигура 28 Продолж.

С



Фигура 29

Без противовирусных средств



Фигура 29 Продолж.

С противовирусными средствами

