

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292686** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.21

(51) Int. Cl. **A61K 31/4196** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.04.23

(54) СПОСОБ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА AXL И МОДУЛЯТОРА ИММУННОЙ КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ

(31) **2006072.9; 63/118,764; 63/144,296;
63/152,654**

(72) Изобретатель:
**Лоренс Джеймс, Миклем Дэвид (NO),
Ли Хуэйной (US), Лю Чжида (CN),
Минна Джон, Бреккен Рольф (US)**

(32) **2020.04.24; 2020.11.27; 2021.02.01;
2021.02.23**

(33) **GB; US; US; US**

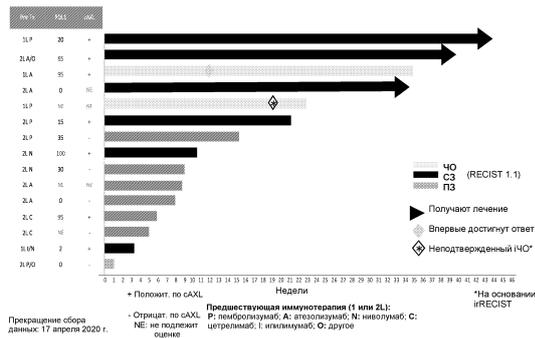
(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(86) **PCT/GB2021/050999**

(87) **WO 2021/214492 2021.10.28**

(71) Заявитель:
**БЕРГЕНБИО АСА (NO); ЗЕ БОРД ОФ
РЕДЖЕНТС ОФ ЗЕ ЮНИВЕРСИТИ
ОФ ТЕХАС СИСТЕМ (US)**

(57) Изобретение относится к способу отбора субъекта для лечения с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающему выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения. Настоящее изобретение также относится к ингибитору AXL (AXLi) и модулятору иммунной контрольной точки (ICM) для применения для лечения заболевания, связанного с AXL.



A1

202292686

202292686

A1

СПОСОБ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА AXL И МОДУЛЯТОРА ИММУННОЙ КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ

Настоящее изобретение относится к способам отбора субъектов для лечения с применением комбинированной терапии, которая включает ингибитор AXL-киназы и иммунорегуляторный агент. Настоящее изобретение также относится к способам лечения субъектов, отобранных с помощью таких способов, и способам лечения определенной подгруппы субъектов, имеющих неопластические заболевания, с применением комбинированной терапии, включающей ингибитор AXL-киназы и иммунорегуляторный агент.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

AXL

Все протеинкиназы, идентифицированные в настоящее время в геноме человека, имеют общий высококонсервативный каталитический домен, состоящий приблизительно из 300 аминокислот. Этот домен сворачивается с образованием структуры из двух долей, в которой расположены АТФ-связывающий и каталитический сайты. Сложность регуляции протеинкиназы обеспечивает возможность множества потенциальных механизмов ингибирования, включая конкуренцию с активирующими лигандами, модуляцию положительных и отрицательных регуляторов, вмешательство в димеризацию белка и аллостерическое или конкурентное ингибирование в сайтах связывания субстрата или АТФ.

AXL (также известная как UFO, ARK и Tyro7; номера доступа нуклеотидной последовательности NM_021913 и NM_001699; номера доступа белковой последовательности NP_068713 и NP_001690) представляет собой рецепторную протеинтирозинкиназу (RTK), которая содержит С-концевой внеклеточный лиганд-связывающий домен и N-концевую цитоплазматическую область, содержащую каталитический домен. Внеклеточный домен AXL имеет уникальную структуру, в которой рядом расположены повторы иммуноглобулина и фибронектина типа III, и такая структура напоминает структуру молекул адгезии нервных клеток. AXL и два близкородственных ей белка, Mer /Nyk и Sky (Tyro3 / Rse /Dtk), в совокупности известные как семейство RTK Tyro3, связываются и в различной степени стимулируются одним и тем же лигандом, GAS6 (блокирующий рост специфический белок-6, growth arrest specific-6), секретлируемым белком массой ~76 кДа, имеющим существенную степень гомологии с регулятором каскада свертывания крови, белком S. Помимо связывания с лигандами было показано, что внеклеточный домен AXL подвергается гомофильным взаимодействиям, которые опосредуют агрегацию клеток, указывая на то, что одной из важных функций AXL может быть опосредование межклеточной адгезии.

40

AXL преимущественно экспрессируется в сосудистой сети как в эндотелиальных клетках (ЭК), так и в гладкомышечных клетках сосудов (ГМКС), и в клетках миелоидного происхождения, а также обнаруживается в эпителиальных клетках молочной железы, хондроцитах, клетках Сертоли и нейронах. Передаче сигналов AXL в культуре клеток приписывают несколько функций, включая защиту от апоптоза, вызванного сывороточным голоданием, TNF- α или вирусным белком E1A, а также миграцию и дифференцировку клеток. Было обнаружено, что AXL служит ключевой контрольной точкой для передачи сигналов интерферона (IFN) (Rothlin et al, 2007; Huang et al, 2015); в отношении ответов на вирусы было обнаружено, что вирус Зика проявляет антагонизм к действию IFN посредством взаимодействия с AXL (Chen et al, 2018). Тем не менее, у мышей AXL^{-/-} не проявляется выраженного связанного с развитием фенотипа, и физиологическая функция AXL *in vivo* четко не определена в литературе.

Патология AXL

Также имеются сообщения о сверхэкспрессии AXL и/или ее лиганда при самых различных типах 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 потеря 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 сигналов AXL может независимо регулировать опосредованный ЭК ангиогенез и рост опухоли и, таким образом, представляет собой новый класс мишеней для разработки терапии опухолей.

Экспрессия белков AXL и GAS6 подвергается положительной регуляции при различных других патологических состояниях, включая эндометриоз, повреждение сосудов и болезнь почки, и передача сигналов AXL функционально связана с двумя последними состояниями. Передача сигналов AXL-GAS6 усиливает тромбоцитарные реакции и вовлечена в тромбообразование. Таким образом, AXL может потенциально представлять собой терапевтическую мишень при ряде 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, сосудистые заболевания / повреждения (включая, но не ограничиваясь ими, рестеноз, атеросклероз и тромбоз), псориаз; нарушение зрения вследствие макулярной дегенерации; диабетическую ретинопатию и ретинопатию недоношенных; заболевания почки (включая, но не ограничиваясь ими, гломерулонефрит, диабетическую нефропатию и отторжение трансплантата почки), ревматоидный артрит; остеопороз, остеоартрит и катаракту.

Ингибиторы AXL

Ввиду роли, которую играет AXL в ряде патологических состояний, разработка безопасных и эффективных ингибиторов AXL была предметом интереса в последние 5
годы. Различные группы ингибиторов AXL рассматриваются, помимо прочего, в источниках 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.

10

Комбинированная терапия с применением ингибиторов AXL

Комбинация одного или более из указанных выше ингибиторов AXL с одним или более другими агентами рассматривается, например, в источниках WO/2010/083465 и WO/2016/193680, при этом в WO/2016/193680 уделяется внимание комбинациям 15
ингибиторов AXL с агентами, обладающими иммунорегуляторной или модулирующей активностью. Например, было обнаружено, что ингибирование AXL малой молекулой бемцентинибом (BGB324 / R428) повышает эффективность лечения ингибитором иммунной контрольной точки с применением антитела к PD1 и/или антитела к CTLA4.

20

Комбинированная терапия с применением модуляторов иммунной контрольной точки

Растет понимание того, что эффективность традиционных цитотоксических химиотерапевтических методов лечения по меньшей мере частично опосредована их взаимодействием с иммунным ответом опухоли и хозяина. Различные классы цитотоксических лекарственных средств оказывают специфичное влияние на иммунное 25
окружение с различной способностью индуцировать иммуногенную гибель клеток и влиять на супрессорные и эффекторные иммунные клетки (Galluzzi et al, 2015; Yan et al, 2018). Комбинация ингибирования оси PD1/PDL1 с цитотоксической химиотерапией в настоящее время изучается в нескольких клинических исследованиях, включая клиническое исследование фазы 3 при трижды негативном раке молочной железы (ТНРМЖ) (Emens et al, 2016), при этом сообщается о повышении медианы общей выживаемости по сравнению с химиотерапией отдельно в клиническом исследовании фазы 3 при 30
немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) (Gandhi et al, 2018).

KRAS

35 Ген KRAS (гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена 2) является протоонкогеном, который кодирует малый ГТФазный белок-трансдуктор, называемый KRAS, который является частью пути RAS/MAPK (MAPK/ERK). KRAS играет роль в регуляции деления клеток вследствие его способности передавать внешние сигналы в ядро клетки. Известно, что активирующие мутации в гене KRAS нарушают способность 40
белка KRAS переключаться между активным и неактивным состояниями, что приводит к конститутивной активации указанного белка и нисходящих сигнальных каскадов, и, таким

образом, к неконтролируемой пролиферации и выживаемости клеток. Мутации KRAS встречаются с высокой частотой при многих видах рака и связаны с повышенной резистентностью к химиотерапии и биологической терапии, нацеленной на рецепторы эпидермального фактора роста (Yang et al, 2019; Jancik et al, 2010). Мутации KRAS являются наиболее распространенным онкогенным фактором при НМРЛ, составляющим

5 приблизительно 25% аденокарциномы легкого (Skoulidis et al, 2018).

STK11

Серин/треонинкиназа 11 (STK11; также известна как: киназа печени B1, LKB1; антиген карциномы почки NY-REN-19) является протеинкиназой, которая у человека кодируется геном STK11. Известно, что STK11 регулирует энергетический гомеостаз клеток, рост и полярность клеток посредством фосфорилирования аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK), фермента, играющего роль в энергетическом гомеостазе клеток, и

10 связанных с AMPK киназ. STK11 активирует AMPK, что приводит к подавлению роста и пролиферации при дефиците энергии и питательных веществ. Опосредованная STK11 активация связанных с AMPK киназ играет жизненно важную роль в поддержании полярности клеток, тем самым ингибируя ненадлежащее размножение опухолевых клеток (Shackelford et al, 2009). Известно, что STK11 действует как супрессор опухоли, а мутации STK11 связаны с многочисленными видами рака (Zhao & Xu, 2014). Было определено, что

15 изменения STK11 являются наиболее распространенным геномным фактором первичной резистентности к ингибиторам оси PD-1 при аденокарциноме легкого в случае мутации KRAS, а также при PD-L1-положительном НМРЛ независимо от статуса KRAS, и у пациентов с НМРЛ в случае мутации KRAS (Skoulidis et al, 2018). STK11IP (взаимодействующий с STK11 белок; взаимодействующий с серин/треонинкиназой 11

20 белок) является известным участником взаимодействия с STK11 (Moren et al, 2011). Было показано, что он непосредственно связывается с STK11 и влияет на внутриклеточную локализацию STK11 (секвестрируя его в цитоплазме, а не в ядре).

P53

p53 (также известный как: опухолевый белок p53; клеточный опухолевый антиген; «страж генома»; фосфопротеин p53; супрессор опухоли p53; антиген NY-CO-13; связанный с трансформацией белок 53, TRP53) представляет собой любую изоформу белка, кодируемого гомологичными генами у различных организмов, такими как TP53 у людей и Trp53 у мышей. У людей ген TP53 является наиболее часто подвергающимся мутациям

35 геном (>50%) при раке, что указывает на то, что ген TP53 играет ключевую роль в предотвращении возникновения рака. p53 играет роль в регуляции прохождения клеточного цикла, апоптоза и стабильности генома с помощью нескольких механизмов, включая активацию репарации ДНК, остановку роста клеток и иницирование апоптоза. Если ген TP53 поврежден, подавление опухоли существенно нарушается (Joerger &

40 Fersht, 2016).

Фактор подобных стволовым клеткам Т-клеток 1

- Экспрессирующие фактор подобных стволовым клеткам Т-клеток 1 (TCF1, кодируемый *Tcf7*) PD-1⁺ CD8⁺ Т-клетки являются ключевой популяцией клеток, которые отвечают на блокирование PD-1/PD-L1. Размножение дифференцированных TCF1⁺ PD-1⁺ CD8⁺ Т-клеток в ответ на нацеленную на PD-1/PD-L1 терапию приводит к контролю роста опухолевых клеток. Происхождение TCF1⁺ Т-клеток в микроокружении опухоли (ТМЕ) неясно, и не было показано, что какой-либо фармакологический агент эффективно обеспечивает размножение TCF1⁺ PD-1⁺ CD8⁺ Т-клеток.
- Несмотря на то, что нацеленная на PD-1/PD-L1 терапия может обратить состояние истощения CD8⁺ Т-клеток в опухолях, активация и дифференцировка опухолеспецифичных CD8⁺ Т-клеток требует презентации антигена антигенпрезентирующими клетками (АПК). AXL, рецепторная тирозинкиназа, является контрольной точкой врожденного иммунитета в регуляции активации АПК. Активация AXL на клетках врожденного иммунитета подавляет продукцию интерферона типа I, критически важного сигнального пути для примирования и активации противоопухолевых CD8⁺ Т-клеток.

* * *

- Сложность природы опухоли и ее взаимодействия с иммунной системой, наряду с возможностью серьезных побочных эффектов, присущих таким мощным средствам лечения, означает, что продолжаются исследования для выявления эффективной комбинированной терапии и конкретных расстройств и/или субъектов, которые получают наибольшую пользу от таких способов лечения.

25

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Настоящее изобретение основано на обнаружении того, что комбинированная терапия, включающая ингибитор AXL (такой как бемцентиниб, BGB324) и модулятор иммунной контрольной точки (такой как ингибитор PD1 пембролизумаб), эффективна у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, включая пациентов с мутациями STK11. Это было неожиданно, учитывая данные литературы о том, что субъекты с мутациями STK11 устойчивы к лечению ингибиторами PD1 (см., например, Skoulidis et al, 2018).

- Соответственно, в первом аспекте настоящего изобретения предложен способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

40

Во втором аспекте настоящего изобретения также предложен способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: выявление субъектов, которые ранее получали лечение модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и которые не отвечали на лечение ICM или не получали от него пользу; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

В третьем аспекте настоящего изобретения также предложен способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся снижением количества присутствующих CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

Лечение, для которого отобран субъект, может включать комбинацию ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии.

Указанные способы могут включать выявление субъектов, у которых заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется: i) наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS; ii) наличием клеток, обладающих сниженной активностью или экспрессией p53; и / или iii) наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией AXL.

Повышенная или сниженная экспрессия может быть оценена путем: определения количества копий гена, кодирующего STK11, KRAS или p53, по сравнению с контрольным образцом; и / или определения уровня белка или мРНК STK11, KRAS или p53 по сравнению с контрольным образцом. Модифицированная активность или экспрессия STK11 может быть оценена путем определения наличия или отсутствия мутации STK11 и / или мутации STK11IP.

Повышенное или сниженное количество присутствующих CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1, может быть оценено путем сравнения количества CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1, с таковым в контрольном образце.

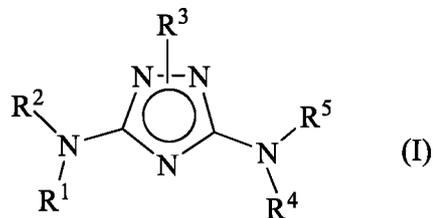
Мутация STK11 или мутация STK11IP может представлять собой: мутацию в нуклеотидной последовательности, кодирующей STK11 или STK11IP; мутацию в регуляторной последовательности, регулирующей экспрессию нуклеотидной последовательности, кодирующей STK11 или STK11IP; мутацию в нуклеотиде, кодирующем белок, который взаимодействует с продуктом транскрипции гена STK11 или

STK11IP; мутацию в продукте трансляции гена STK11 или STK11IP и / или мутацию в продукте транскрипции гена STK11 или STK11IP. Мутация STK11 может представлять собой инактивирующую мутацию и / или мутация STK11IP может представлять собой активизирующую мутацию. Повышенная или сниженная активность или экспрессия может
 5 быть определена в образце, полученном от субъекта. Повышенная или сниженная активность или экспрессия может быть определена по сравнению с контролем.

Заболевание, связанное с AXL, может представлять собой пролиферативное заболевание, солидную опухоль или рак. Рак может быть выбран из группы, состоящей
 10 из: рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, меланомы, мезотелиомы, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), рака поджелудочной железы, рака почки, уротелиальной карциномы и глиобластомы. Рак может представлять собой рак легкого, предпочтительно немелкоклеточный рак легкого.

15 Указанные способы могут дополнительно включать введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и / или химиотерапевтического агента и / или применение лучевой терапии.

20 Ингибитор AXL может представлять собой соединение формулы (I), более подробно описанное в другой части настоящей заявки:



25 Ингибитор AXL может представлять собой бемцентиниб. Ингибитор AXL также может представлять собой антитело; например, антитело, содержащее 6 CDR, имеющих последовательности SEQ ID Nos. 1-6, или 6 CDR, имеющих последовательности SEQ ID Nos. 7-12.

30 Модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может представлять собой ингибитор иммунной контрольной точки (ICI) или костимулирующий агонист Т-клеток. Например, ICM может представлять собой модулирующее иммунные контрольные точки антитело, выбранное из группы, состоящей из: антител к CTLA-4, антител к PD-1, антител к PD-L1, антител к 4-1BB, антител к OX-40, антител к GITR, антител к CD27, антител к CD28,
 35 антител к CD40, антител к LAG3, антител к ICOS, антител к TWEAKR, антител к HVEM, антител к TIM-1, антител к TIM-3, антител к VISTA и антител к TIGIT. Модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может быть выбран из группы, состоящей из антител к CTLA-4, антител к PD-1 и антител к PD-L1. Модулятор иммунной контрольной точки может

содержать или может представлять собой: пембролизумаб; ипилимумаб; ипилимумаб и ниволумаб; ипилимумаб и пембролизумаб; тремелимумаб и дурвалумаб.

5 Химиотерапевтический агент может представлять собой химиотерапевтический агент, который индуцирует иммуногенную гибель раковых клеток и / или индуцирует иммунный ответ у субъекта. Химиотерапевтический агент может представлять собой химиотерапевтический агент, который индуцирует ответ интерферона I типа у субъекта. Химиотерапевтический агент может представлять собой антрациклин, например, доксорубин, даунорубин, эпирубин, идарубин, митоксантрон или валрубин.
10 Химиотерапевтический агент может представлять собой доксорубин.

* * *

В четвертом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), при этом заболевание, связанное с AXL, характеризуется: наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и / или наличием клеток, обладающих мутацией STK11 и / или мутацией STK11IP. Указанный способ может включать: (i) введение субъекту комбинации AXLi и ICM; (ii) введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; или (iii) введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту.
15
20

Субъект может получать лечение с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии. Субъект может быть отобран для лечения с помощью способа согласно первому, второму или третьему аспекту настоящего изобретения.
25

* * *

В пятом аспекте настоящего изобретения предложен реагент для определения активности, экспрессии или количества STK11 или STK11IP для применения в способе согласно первому или второму аспекту настоящего изобретения. Также предложен набор, содержащий 1, 2, 3, 4 или более реагентов для определения активности, экспрессии или количества одного или более из STK11, STK11IP, KRAS или p53, для применения в способе согласно первому или второму аспекту настоящего изобретения.
30
35

Кроме того, в пятый аспект включены: ингибитор AXL, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) и /или химиотерапевтический агент для применения в способе согласно четвертому аспекту.
40

* * *

В шестом аспекте настоящего изобретения предложен способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: определение: i) наличия или отсутствия мутации STK11 и / или мутации STK11IP; и / или ii) уровня активности или экспрессии STK11 у субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта; при этом наличие мутации STK11, и / или наличие мутации STK11IP, и / или снижение уровня активности или экспрессии STK11 указывает на восприимчивость к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM).

* * *

10

В седьмом аспекте настоящего изобретения предложен способ увеличения популяции желаемых Т-клеток у субъекта, включающий лечение субъекта ингибитором AXL.

В вариантах реализации желаемые Т-клетки могут представлять собой TCF1⁺ Т-клетки, PD-1⁺ Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки, TCF1⁺ PD-1⁺ Т-клетки или TCF1⁺ PD-1⁺ CD8⁺ Т-клетки, или Т-клетки, имеющие любую другую комбинацию этих маркеров.

* * *

В восьмом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, связанного с AXL, у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающий введение указанному субъекту комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), при этом AXLi и ICM могут быть введены субъекту одновременно, отдельно или последовательно. Заболевание, связанное с AXL, может представлять собой неопластическое заболевание, такое как рак (например, описанный в настоящей заявке). В иллюстративных вариантах реализации ICM может представлять собой нацеленный на PD-1 или нацеленный на PD-L1 агент. Схожим образом, в настоящем изобретении предложены ингибитор AXL (AXLi) и модулятор иммунной контрольной точки (ICM) для применения для лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, при этом AXLi и ICM могут быть введены субъекту одновременно, отдельно или последовательно.

В некоторых вариантах реализации восьмого аспекта AXLi применяют в комбинации с одним ICM.

* * *

35

Настоящее изобретение включает комбинацию описанных аспектов и предпочтительных признаков, за исключением случаев, когда такая комбинация явно недопустима или прямо исключена.

40

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее аспекты и варианты реализации настоящего изобретения рассматриваются со ссылкой на прилагаемые чертежи. Дополнительные аспекты и варианты реализации будут понятны специалистам в данной области техники. Все документы, упомянутые в
5 данном тексте, включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Настоящее изобретение относится к способам отбора субъектов для лечения с применением комбинации ингибитора AXL-киназы и модулятора иммунной контрольной точки, а также к способам лечения субъектов, отобранных с помощью таких способов, с
10 применением комбинации ингибитора AXL-киназы и модулятора иммунной контрольной точки. Более конкретно, настоящее изобретение относится к способам отбора пациентов для лечения комбинацией ингибитора AXL-киназы и модулятора иммунной контрольной точки путем выявления субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих измененной активностью или
15 экспрессией одного или более представляющих интерес белков, и отбора выявленных таким образом субъектов для лечения.

Существует острая неудовлетворенная медицинская потребность в вариантах лечения для пациентов, которые ранее получали лечение с применением монотерапии или
20 комбинированной терапии, но имели прогрессирование заболевания. Стандартная монотерапия и комбинированная терапия включают комбинации моноклональных антител с другими антителами или с другими химиотерапевтическими агентами. Например, пембролизумаб в комбинации с пеметрекседом и химиотерапией на основе препаратов платины или ниволумаб в комбинации с ипилимумабом.

25 В клиническом исследовании фазы II, посвященном изучению эффективности комбинированной терапии, включающей ингибитор AXL-киназы (бемцентиниб; BGB324) и ингибитор иммунной контрольной точки (антитело к PD-1; пембролизумаб), против немелкоклеточного рака легкого, авторы настоящего изобретения наблюдали
30 противоопухолевое действие и увеличение выживаемости без прогрессирования у ряда ответивших на лечение субъектов. Последующее полноэкзомное секвенирование биоптатов, полученных от ответивших на лечение пациентов, выявило мутации в STK11 или гене, кодирующем STK11-ассоциированный белок STK11IP (взаимодействующий с серин/треонинкиназой 11 белок), у трех ответивших на лечение субъектов. Это было
35 неожиданным, учитывая данные литературы о том, что субъекты с мутациями STK11 слабо отвечают на ингибирование PD-1.

Выраженный ответ подгруппы субъектов STK11 был особенно неожиданным с учетом преобладающего представления о влиянии мутаций STK11 на эффективность лечения
40 ингибиторами PD-1, в рамках которого имеются данные, что мутации STK11, KRAS и p53 определяют отдельные подгруппы пациентов с аденокарциномой легкого, которые слабо

отвечают на ингибиторы PD-1. Например, Skoulidis с соавт. (2018, 2019a, 2019b) сообщали о геномных изменениях в STK11 как неотъемлемой детерминанте опухолевых клеток, определяющей первичную резистентность к блокированию оси PD-1, в трех независимых ретроспективных когортах аденокарциномы легкого с мутацией KRAS. Также сообщалось, что влияние изменений STK11 на клинический исход при применении ингибиторов PD-1 распространяется на PD-L1-положительный немелкоклеточный рак легкого.

Таким образом, наблюдение авторами эффективности блокирования PD-1 в подгруппе субъектов STK11 противоречило принятым в данной области идеям и продемонстрировало роль совместного введения ингибиторов AXL-киназы в восстановлении и повышении эффективности блокирования PD-1 в этих подгруппах субъектов. Участие AXL в STK11/PD-1 является новым открытием, при этом не предполагается роль AXL или процессов, связанных с AXL, таких как EMT, предложенных в более ранних публикациях, рассматривающих STK11 и блокирование PD-1.

Дальнейший анализ данных клинических исследований авторами настоящего изобретения подтвердил положительную регуляцию AXL в опухолях с мутацией STK11. Таким образом, авторы настоящего изобретения делают вывод, что AXL играет роль в механизме резистентности к модуляции контрольной точки, нацеленной на PD-1, у субъектов с мутацией STK11, при этом ингибирование AXL является средством преодоления этой резистентности.

Лаборатории докторов John D. Minna и Rolf A. Brekken в Юго-Западном медицинском центре Техасского университета представили данные, демонстрирующие, что опухоли, содержащие клетки, полученные из $Kras^{G12D}$, $p53^{-/-}$ STK11^{-/-}-мутантного (KPL9-3) рака легкого мыши, были резистентны к нацеленной на PD1 терапии и ингибиторам AXL в качестве монотерапии, но были чувствительны к комбинированной терапии, включающей ингибитор иммунной контрольной точки и ингибитор AXL. Содержание данного сообщения полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки. Кроме того, ингибитор AXL сенсibiliзирует STK11-мутантные $Kras^{G12D}$, $p53$ WT STK11^{-/-} опухоли НМРЛ человека у гуманизированных мышей к лечению антителом к PD1.

Авторы настоящего изобретения также систематически оценивали изменения статуса CD8⁺ Т-клеток в микроокружении опухоли (ТМЕ), опосредованные мутацией *KL*, что позволило им найти ключевой фактор резистентности к PD-1/PD-L1 в опухолях с мутацией *KL*. Они также продемонстрировали, что различия в характере роста опухолей с мутацией *KL*, вероятно, опосредованы иммунной системой. Это доказало, что можно повысить восприимчивость пациентов с НМРЛ с мутацией *KL* к нацеленному на PD-1/PD-L1 лечению посредством ингибирования Axl с помощью BGB324. Эти результаты также показывают, что можно обеспечить способы увеличения популяции TCF1⁺PD-1⁺CD8⁺ Т-клеток в ТМЕ.

Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), при этом указанный способ включает: выявление субъектов, имеющих

5 заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

В настоящем изобретении также предложен реагент для определения активности, экспрессии или количества STK11 для применения в способе отбора субъекта для

10 лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM). Указанный способ отбора может включать: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким

15 образом субъектов для лечения.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: введение субъекту комбинации AXLi и

20 ICM; введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; или введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; при этом субъект был отобран для лечения с помощью способа отбора субъекта, описанного в настоящей заявке.

В настоящем изобретении также предложен способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM),

25 включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся снижением количества присутствующих CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1; и отбор выявленных таким образом субъектов для

30 лечения.

В настоящем изобретении также предложен способ увеличения популяции желаемых Т-клеток у субъекта, включающий лечение субъекта ингибитором AXL (AXLi).

35 Способы отбора субъекта для лечения

Способы согласно настоящему изобретению включают способы отбора субъектов, подходящих для лечения с применением комбинированной терапии согласно настоящему изобретению. В контексте настоящего изобретения субъектами, которые считаются

подходящими для лечения, являются те субъекты, которые, как ожидается, получат пользу от комбинированного лечения или ответят на него.

5 «Получение пользы» или «ответ» может относиться к любому благоприятному терапевтическому эффекту, наблюдаемому у субъекта, который получал лечение. Это может быть любая общая клиническая польза, полученная от лечения – например, длительная выживаемость, частичная или полная ремиссия заболевания, замедление или отсутствие прогрессирования заболевания, уменьшение размеров опухоли (например, уменьшение объема опухоли на 5, 10, 20, 30, 40% или более), уменьшение опухолевой нагрузки (например, уменьшение опухолевой нагрузки на 5, 10, 20, 30, 40% или более), замедление или отсутствие увеличения опухоли, замедление или отсутствие увеличения опухолевой нагрузки или улучшение качества жизни. «Отсутствие пользы» или «отсутствие ответа» относятся к отсутствию этих показателей общей клинической пользы, получаемой от лечения. «Дополнительная польза» может относиться к 10 дополнительной общей клинической пользе (например, оцениваемой по любому из исходов, описанных выше), полученной от дополнительных терапевтических агентов при введении в комбинации (она может быть кумулятивной или синергической).

20 В некоторых случаях субъекты могут быть отобраны на основании величины или профиля экспрессии или активности представляющего интерес маркерного белка, например, STK11, STK11IP, KRAS или p53. В некоторых случаях субъекты могут быть отобраны на основании сниженного количества присутствующих CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1. В некоторых случаях субъекты могут быть отобраны на основании ответа / пользы (или их отсутствия), полученных от ранее применяемого 25 лечения, например, модулятора иммунной контрольной точки, или комбинированного лечения, включающего химиотерапевтический агент и модулятор иммунной контрольной точки. В некоторых случаях субъекты могут быть отобраны как на основании величины или профиля экспрессии или активности представляющего интерес маркерного белка; так и на основании ответа / пользы (или их отсутствия), полученных от ранее применяемого 30 лечения.

Таким образом, в одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, 35 связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения. В некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой сниженную активность или экспрессию STK11. В некоторых вариантах реализации указанный способ может дополнительно включать: 40 выявление субъектов, которые ранее получали лечение модулятором иммунной

контрольной точки (ICM) и которые не отвечали на лечение ICM; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

5 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ отбора субъекта для
лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки
(ICM), включающий: выявление субъектов, которые ранее получали лечение модулятором
иммунной контрольной точки (ICM) и которые не отвечали на лечение ICM; и отбор
выявленных таким образом субъектов для лечения. В некоторых вариантах реализации
указанный способ может дополнительно включать: выявление субъектов, имеющих
10 заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих
модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким
образом субъектов для лечения. В некоторых вариантах реализации модифицированная
активность или экспрессия STK11 представляет собой сниженную активность или
экспрессию STK11.

15 В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ отбора субъекта для
лечения комбинацией: ингибитора AXL (AXLi); модулятора иммунной контрольной точки
(ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии. Указанный способ может
включать: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL,
20 характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или
экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения. В
некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11
представляет собой сниженную активность или экспрессию STK11. В некоторых
вариантах реализации указанный способ может дополнительно включать: выявление
25 субъектов, которые ранее получали лечение комбинацией: модулятора иммунной
контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии; при
этом лечение комбинацией модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и
химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии не обеспечивало какой-либо
дополнительной пользы по сравнению с лечением химиотерапевтическим агентом и / или
30 лучевой терапией отдельно; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ отбора субъекта для
лечения комбинацией: ингибитора AXL (AXLi); модулятора иммунной контрольной точки
(ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии; включающий: выявление
35 субъектов, которые ранее получали лечение комбинацией: модулятора иммунной
контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии; при
этом лечение комбинацией модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и
химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии не обеспечивало какой-либо
дополнительной пользы по сравнению с лечением химиотерапевтическим агентом и / или
40 лучевой терапией отдельно; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.
В некоторых вариантах реализации указанный способ может дополнительно включать:

выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения. В некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой

5 сниженную активность или экспрессию STK11

Варианты реализации этих аспектов настоящего изобретения включают:

Способ отбора субъекта для лечения комбинацией: ингибитора AXL (AXLi); модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента, включающий:

10 выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения. В некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой

15 сниженную активность или экспрессию STK11

Способ отбора субъекта для лечения комбинацией: ингибитора AXL (AXLi); модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и лучевой терапии, включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием

20 клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения. В некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой сниженную активность или экспрессию STK11.

Способ отбора субъекта для лечения комбинацией: ингибитора AXL (AXLi); модулятора иммунной контрольной точки (ICM); химиотерапевтического агента и лучевой терапии, включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения. В

30 некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой сниженную активность или экспрессию STK11.

Способ отбора субъекта для лечения комбинацией: ингибитора AXL (AXLi); модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента; включающий:

35 выявление субъектов, которые ранее получали лечение комбинацией: модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента; при этом лечение комбинацией модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента не обеспечивало какой-либо дополнительной пользы по сравнению с лечением химиотерапевтическим агентом отдельно; и отбор выявленных таким образом субъектов

40 для лечения.

- Способ отбора субъекта для лечения комбинацией: ингибитора AXL (AXLi); модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и лучевой терапии; включающий: выявление субъектов, которые ранее получали лечение комбинацией: модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и лучевой терапии; при этом лечение комбинацией модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и лучевой терапии не обеспечивало какой-либо дополнительной пользы по сравнению с лечением лучевой терапией отдельно; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.
- Способ отбора субъекта для лечения комбинацией: ингибитора AXL (AXLi); модулятора иммунной контрольной точки (ICM); химиотерапевтического агента и лучевой терапии; включающий: выявление субъектов, которые ранее получали лечение комбинацией: модулятора иммунной контрольной точки (ICM); химиотерапевтического агента и лучевой терапии; при этом лечение комбинацией модулятора иммунной контрольной точки (ICM), химиотерапевтического агента и лучевой терапии не обеспечивало какой-либо дополнительной пользы по сравнению с лечением комбинацией химиотерапевтического агента и лучевой терапии без ICM; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.
- В некоторых вариантах реализации приведенных выше способов согласно настоящему изобретению способ может включать: выявление субъектов, у которых заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.
- В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению способ может включать: выявление субъектов, у которых заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется наличием клеток, обладающих сниженной активностью или экспрессией p53; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.
- В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению способ может включать: выявление субъектов, у которых заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией AXL; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.
- В некоторых вариантах реализации способа согласно настоящему изобретению способ может включать: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся снижением количества присутствующих CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

Субъектом, который «не отвечал» на лечение ICM, является субъект, который не получал никакой клинической пользы от лечения ICM (который мог быть введен отдельно или в качестве одного компонента схемы лечения, например, схемы лечения, которая не включает AXLi). В некоторых вариантах реализации указанный субъект может

5 представлять собой субъекта, у которого не наблюдалось замедления или отсутствия прогрессирования заболевания после лечения ICM, или не наблюдалось обусловленного ICM замедления или отсутствия прогрессирования заболевания. В некоторых вариантах реализации указанный субъект может представлять собой субъекта, у которого не

10 наблюдалось уменьшения объема опухоли после лечения ICM или не наблюдалось обусловленного ICM уменьшения объема опухоли. В некоторых вариантах реализации указанный субъект может представлять собой субъекта, у которого наблюдалось

15 уменьшение объема опухоли менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10% после лечения ICM, или наблюдалось обусловленное ICM уменьшение объема опухоли менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10%. В некоторых вариантах реализации указанный субъект может

20 представлять собой субъекта, у которого не наблюдалось уменьшения опухолевой нагрузки после лечения ICM или не наблюдалось обусловленного ICM уменьшения опухолевой нагрузки. В некоторых вариантах реализации указанный субъект может представлять собой субъекта, у которого наблюдалось уменьшение опухолевой нагрузки

25 менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10% после лечения ICM, или наблюдалось обусловленное ICM уменьшение опухолевой нагрузки менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10%.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения субъект, у которого лечение комбинацией ICM и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии «не

25 обеспечивало какой-либо дополнительной пользы» по сравнению с лечением без ICM, представляет собой субъекта, у которого добавление ICM к схеме лечения не обеспечивает какой-либо дополнительной клинической пользы (кумулятивного или синергического характера) помимо любой клинической пользы, наблюдаемой при применении схемы лечения без ICM. В некоторых вариантах реализации указанный

30 субъект может представлять собой субъекта, у которого не наблюдалось дополнительного замедления или отсутствия прогрессирования заболевания после лечения с применением комбинированной терапии, включающей ICM. В некоторых вариантах реализации указанный субъект может представлять собой субъекта, у которого

35 не наблюдалось дополнительного уменьшения объема опухоли после лечения с применением комбинированной терапии, включающей ICM. В некоторых вариантах реализации указанный субъект может представлять собой субъекта, у которого наблюдалось дополнительное уменьшение объема опухоли менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10% после лечения с применением комбинированной лечения, включающей ICM. В некоторых вариантах реализации указанный субъект может представлять собой

40 субъекта, у которого не наблюдалось дополнительного уменьшения опухолевой нагрузки после лечения с применением комбинированной терапии, включающей ICM. В некоторых

вариантах реализации указанный субъект может представлять собой субъекта, у которого наблюдалось дополнительное уменьшение опухолевой нагрузки менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10% после лечения с применением комбинированной терапии, включающей ИСМ.

5

Оценка повышенной / сниженной экспрессии

В настоящей заявке термин «экспрессия» относится к транскрипции матрицы ДНК гена с получением соответствующей мРНК и трансляции этой мРНК с получением соответствующего продукта гена (то есть пептида, полипептида или белка), а также к «экспрессии» белка в одной или более формах, которые могли быть модифицированы после трансляции.

10

Подходящие средства для определения или обнаружения уровня и профилей экспрессии, включая экспрессию генов, хорошо известны специалистам в данной области техники – например, с помощью микроматричного анализа, вестерн-блоттинга или с помощью методов ПЦР, таких как кПЦР. Измененная экспрессия также может быть обнаружена путем анализа содержания белка в образцах с помощью таких методов, как ELISA, PET или SELDI-TOF MS, или с помощью аналитических методик, таких как двумерный электрофорез в геле. Такие методики могут быть особенно полезны для обнаружения измененной экспрессии в случае альтернативных посттрансляционно модифицированных форм белка. В некоторых вариантах реализации модифицированную активность или экспрессию STK11 можно оценить с помощью экспериментальных способов, описанных в примерах (полноэкзомное секвенирование материала биопсии опухоли).

15

20

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения сниженную активность или экспрессию STK11 можно оценить путем определения уровня активности или экспрессии STK11IP. В некоторых вариантах реализации повышенная активность или экспрессия STK11IP по сравнению с контролем свидетельствует о снижении активности или экспрессии STK11. В некоторых вариантах реализации сниженная активность или экспрессия STK11IP по сравнению с контролем может свидетельствовать о снижении активности или экспрессии STK11.

25

30

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения повышенную активность или экспрессию STK11 можно оценить путем определения уровня активности или экспрессии STK11IP. В некоторых вариантах реализации повышенная активность или экспрессия STK11IP по сравнению с контролем свидетельствует о повышении активности или экспрессии STK11. В некоторых вариантах реализации сниженная активность или экспрессия STK11IP по сравнению с контролем может свидетельствовать о повышении активности или экспрессии STK11.

35

40

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения модифицированная (повышенная или сниженная) экспрессия может быть оценена путем определения количества копий гена, кодирующего представляющий интерес белок – например, STK11, STK11IP, KRAS или p53 – по сравнению с контрольным образцом, при этом увеличение количества копий указывает на повышенный уровень экспрессии, а уменьшение количества копий указывает на сниженный уровень экспрессии. В некоторых вариантах реализации модифицированную (повышенную или сниженную) экспрессию оценивают путем определения уровня представляющих интерес белка или мРНК – например, белка или мРНК STK11, STK11IP, KRAS или p53 – по сравнению с контрольным образцом.

В некоторых вариантах реализации модифицированная (повышенная или сниженная) активность или экспрессия может быть оценена путем определения наличия или отсутствия мутации в нуклеотиде, мРНК или аминокислотной последовательности представляющего интерес белка. Подходящие средства для определения или обнаружения наличия или отсутствия таких мутаций хорошо известны специалистам в данной области техники – например, секвенирование нуклеотидов, гибридизация ДНК, способы расщепления рестрикционными ферментами.

Таким образом, в некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению модифицированная активность или экспрессия STK11 может быть оценена путем определения наличия или отсутствия мутации STK11 и / или мутации STK11IP. В некоторых вариантах реализации повышенная активность или экспрессия KRAS может быть оценена путем определения наличия или отсутствия мутации KRAS. В некоторых вариантах реализации сниженная активность или экспрессия p53 может быть оценена путем определения наличия или отсутствия мутации p53.

В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению мутация STK11, мутация STK11IP, мутация KRAS и / или мутация p53 может представлять собой мутацию, выбранную из: мутации в нуклеотидной последовательности, кодирующей STK11, STK11IP, KRAS или p53; мутации в регуляторной последовательности, регулирующей экспрессию нуклеотидной последовательности, кодирующей STK11, STK11IP, KRAS или p53; или мутации в нуклеотиде, кодирующем белок, который взаимодействует с продуктом транскрипции гена STK11, STK11IP, KRAS или p53.

В некоторых вариантах реализации мутация STK11, мутация STK11IP, мутация KRAS и / или мутация p53 представляет собой мутацию в продукте трансляции гена STK11, STK11IP, KRAS или p53. В некоторых вариантах реализации мутация STK11, мутация STK11IP, мутация KRAS и / или мутация p53 представляет собой мутацию в продукте транскрипции гена STK11, STK11IP, KRAS или p53. В некоторых вариантах реализации мутация STK11, мутация STK11IP, мутация KRAS и / или мутация p53 представляют

собой мутацию в микроРНК, которая регулирует экспрессию STK11, STK11IP, KRAS и / или p53.

5 В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения мутация STK11 может представлять собой инактивирующую мутацию. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения мутация STK11 может представлять собой активирующую мутацию. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения мутация STK11IP может представлять собой активирующую мутацию. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения мутация STK11IP может представлять собой инактивирующую мутацию. В некоторых вариантах реализации мутация KRAS может представлять собой активирующую мутацию. В некоторых предпочтительных вариантах реализации мутация KRAS может представлять собой мутацию в положении G12, предпочтительно мутацию G12D. В некоторых вариантах реализации мутация p53 может представлять собой инактивирующую мутацию. В некоторых вариантах реализации мутация STK11 может представлять собой L160P, LD140PY или D115V. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения мутация STK11P может представлять собой E30V, LG334FW, W162C или R1065Q.

20 В некоторых вариантах реализации мутация STK11 может приводить к снижению уровня активности или экспрессии белка STK11. В некоторых вариантах реализации мутация STK11 может приводить к повышению уровня активности или экспрессии белка STK11. В некоторых вариантах реализации мутация STK11IP может приводить к повышению уровня активности или экспрессии белка STK11IP. В некоторых вариантах реализации мутация STK11IP может приводить к снижению уровня активности или экспрессии белка STK11IP.

25 В некоторых вариантах реализации мутация STK11IP может приводить к изменению профиля активности или экспрессии белка STK11 и / или измененной внутриклеточной локализации белка STK11. Например, повышенная цитозольная секвестрация белка STK11 и / или сниженная локализация белка STK11 в ядре. В некоторых вариантах реализации мутация KRAS может приводить к повышению уровня активности или экспрессии белка KRAS. В некоторых вариантах реализации мутация p53 может приводить к снижению уровня активности или экспрессии белка p53.

35 В настоящей заявке «активирующая» мутация представляет собой мутацию, которая приводит к получению продукта транскрипции и / или трансляции гена, характеризующегося усиленным функционированием (что может представлять собой либо повышенную активность, либо повышенную экспрессию). В настоящей заявке «инактивирующая» мутация представляет собой мутацию, которая приводит к получению продукта транскрипции и / или трансляции гена, характеризующегося ослабленным функционированием или отсутствием такового (что может представлять собой либо

сниженную активность, либо сниженную экспрессию). Мутация может представлять собой мутацию в последовательности нуклеотида, мРНК или белка.

5 В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению
повышенную или сниженную активность или экспрессию определяют в образце,
полученном от субъекта. То есть способы согласно настоящему изобретению могут быть
осуществлены *in vitro* или *ex vivo* в образце, выделенном от субъекта. Образец может
содержать: пробу крови; пробу сыворотки, полученной из крови субъекта, которая может
содержать жидкую часть крови, полученную после удаления фибринового сгустка и клеток
10 крови; пробу сока поджелудочной железы; образец ткани или полученный путем биопсии
образец; или клетки, выделенные от указанного субъекта, или может быть получен из них.
Образец может быть взят из любой ткани или биологической жидкости. В некоторых
вариантах реализации образец может содержать образец ткани, полученный путем
биопсии образец, полученный путем резекции образец или выделенные клетки субъекта
15 или может быть получен из них. В некоторых предпочтительных вариантах реализации
образец может представлять собой образец ткани. Образец может представлять собой
образец опухолевой ткани, такой как ткань неопластической опухоли. Образец может
быть получен с помощью биопсии опухоли.

20 В некоторых вариантах реализации образец может быть взят из биологической жидкости,
более предпочтительно из циркулирующей в организме жидкости. Соответственно,
образец может представлять собой образец крови или образец лимфы. В некоторых
вариантах реализации образец представляет собой образец мочи или образец слюны. В
некоторых других вариантах реализации образец представляет собой образец крови или
25 образец, полученный из крови. Образец, полученный из крови, может представлять собой
выделенную фракцию крови субъекта, например, выделенную фракцию, содержащую
клетки, или фракцию плазмы или сыворотки.

30 Выделенная фракция, содержащая клетки, может содержать представляющие интерес
типы клеток, которые могут включать лейкоциты (БКК), в частности, мононуклеарные
клетки периферической крови (МКПК) и/или гранулоциты, и/или эритроциты (ККК).
Соответственно, способы согласно настоящему изобретению могут включать
обнаружение маркерного полипептида или нуклеиновой кислоты в крови, в лейкоцитах,
мононуклеарных клетках периферической крови, гранулоцитах и/или эритроцитах.

35 Образец может быть свежим или архивным. Например, архивная ткань может быть
получена при первичной диагностике субъекта или при биопсии в случае рецидива. В
некоторых предпочтительных вариантах реализации образец может представлять собой
свежевзятый биоптат.

40

Повышенная или сниженная активность или экспрессия представляющего интерес маркерного белка может быть определена по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации целевую экспрессию или активность у субъекта сравнивают с целевой экспрессией или активностью в контроле. В некоторых случаях контроль может представлять собой эталонный образец или эталонный набор данных. Эталонный образец может представлять собой образец, который был ранее получен от субъекта или субъектов с известной степенью соответствия – например, от субъекта или субъектов, о которых известно, что они отвечают на комбинированную терапию, раскрытую в настоящей заявке. Эталонный образец может представлять собой набор данных, полученный в результате анализа эталонного образца.

Контроли могут представлять собой положительные контроли, о которых известно, что в них целевая молекула присутствует или экспрессируется на высоком уровне, или могут представлять собой отрицательные контроли, о которых известно, что в них целевая молекула отсутствует или экспрессируется на низком уровне. Контроли могут представлять собой образцы ткани, полученные от субъектов, о которых известно, что они получают пользу от лечения. Ткань может принадлежать к тому же типу, что и исследуемый образец. Например, образец опухолевой ткани от субъекта можно сравнивать с контрольным образцом опухолевой ткани от субъекта, о котором известно, что он подходит для лечения, например, от субъекта, который ранее ответил на лечение. В некоторых случаях контроль может представлять собой образец, полученный от того же субъекта, что и исследуемый образец, но из ткани, о которой известно, что она является здоровой. Таким образом, образец раковой ткани от субъекта можно сравнивать с образцом нераковой ткани. В некоторых случаях контроль представляет собой образец культуры клеток.

В некоторых случаях контроль может представлять собой образец сопоставимого заболевания, связанного с AXL, которое не характеризуется модифицированной активностью или экспрессией STK11, STK11IP, KRAS и / или p53. В некоторых других случаях контроль может представлять собой образец здоровой ткани. В некоторых предпочтительных вариантах реализации контроль принадлежит к тому же типу образцов, что и исследуемый образец – например, образец того же типа ткани, что и заболевание, связанное с AXL. В некоторых других предпочтительных вариантах реализации контроль представляет собой эталонный образец или набор данных, полученный от субъекта или субъектов, о которых известно, что они отвечают на комбинированную терапию, раскрытую в настоящей заявке.

Оценка повышенного / сниженного количества присутствующих CD8+ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1

В настоящей заявке термин «наличие» относится к популяции клеток CD8+ у субъекта.

Подходящие средства для определения или обнаружения наличия CD8⁺ клеток хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, проточная цитометрия, иммуногистохимия, секвенирование РНК одиночной клетки и/или ПЦР *in situ*. В некоторых вариантах реализации сниженное количество присутствующих CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1, может быть оценено с помощью экспериментальных способов, описанных в примерах.

В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению сниженное количество присутствующих CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1, определяют в образце, полученном от субъекта. То есть способы согласно настоящему изобретению могут быть осуществлены *in vitro* или *ex vivo* в образце, выделенном от субъекта. Образец может содержать: пробу крови; пробу сыворотки, полученной из крови субъекта, которая может содержать жидкую часть крови, полученную после удаления фибринового сгустка и клеток крови; пробу сока поджелудочной железы; образец ткани или полученный путем биопсии образец; или клетки, выделенные от субъекта, или может быть получен из них. Образец может быть взят из любой ткани или биологической жидкости. В некоторых вариантах реализации образец может содержать образец ткани, полученный путем биопсии образец, полученный путем резекции образец или выделенные клетки субъекта или может быть получен из них. В некоторых предпочтительных вариантах реализации образец может представлять собой образец ткани. Образец может представлять собой образец опухолевой ткани, такой как ткань неопластической опухоли. Образец может представлять собой образец, полученный с помощью биопсии опухоли.

В некоторых вариантах реализации образец может быть взят из биологической жидкости, более предпочтительно из циркулирующей в организме жидкости. Соответственно, образец может представлять собой образец крови или образец лимфы. В некоторых вариантах реализации образец представляет собой образец мочи или образец слюны. В некоторых других вариантах реализации образец представляет собой образец крови или образец, полученный из крови. Образец, полученный из крови, может представлять собой выделенную фракцию крови субъекта, например, выделенную фракцию, содержащую клетки, или фракцию плазмы или сыворотки.

Выделенная фракция, содержащая клетки, может содержать представляющие интерес типы клеток, которые могут включать лейкоциты (БКК), в частности, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) и/или гранулоциты, и/или эритроциты (ККК). Соответственно, способы согласно настоящему изобретению могут включать обнаружение маркерного полипептида или нуклеиновой кислоты в крови, в лейкоцитах, мононуклеарных клетках периферической крови, гранулоцитах и/или эритроцитах.

40

Образец может быть свежим или архивным. Например, архивная ткань может быть получена при первичной диагностике субъекта или при биопсии в случае рецидива. В некоторых предпочтительных вариантах реализации образец может представлять собой свежевзятый биоптат.

5

Повышенная или сниженная активность или экспрессия маркерного белка, представляющего интерес, может быть определена по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации целевую экспрессию или активность у субъекта сравнивают с целевой экспрессией или активностью в контроле. В некоторых случаях контроль может представлять собой эталонный образец или эталонный набор данных. Эталонный образец может представлять собой образец, который был ранее получен от субъекта или субъектов с известной степенью соответствия – например, от субъекта или субъектов, о которых известно, что они отвечают на комбинированную терапию, раскрытую в настоящей заявке. Эталонный образец может представлять собой набор

10

15

данных, полученный в результате анализа эталонного образца.

Контроли могут представлять собой положительные контроли, о которых известно, что в них целевая молекула присутствует или экспрессируется на высоком уровне, или могут представлять собой отрицательные контроли, о которых известно, что в них целевая молекула отсутствует или экспрессируется на низком уровне. Контроли могут представлять собой образцы ткани, полученные от субъектов, о которых известно, что они получают пользу от лечения. Ткань может принадлежать к тому же типу, что и исследуемый образец. Например, образец опухолевой ткани от субъекта можно сравнивать с контрольным образцом опухолевой ткани от субъекта, о котором известно, что он подходит для лечения, например, от субъекта, который ранее ответил на лечение. В некоторых случаях контроль может представлять собой образец, полученный от того же субъекта, что и исследуемый образец, но из ткани, о которой известно, что она является здоровой. Таким образом, образец раковой ткани от субъекта можно сравнивать с образцом нераковой ткани. В некоторых случаях контроль представляет собой образец культуры клеток.

20

25

30

В некоторых случаях контроль может представлять собой сопоставимого заболевания, связанного с AXL, которое не характеризуется снижением количества присутствующих CD8+ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1. В некоторых других случаях контроль может представлять собой образец здоровой ткани. В некоторых предпочтительных вариантах реализации контроль принадлежит к тому же типу образцов, что и исследуемый образец – например, образец того же типа ткани, что и заболевание, связанное с AXL. В некоторых других предпочтительных вариантах реализации контроль представляет собой эталонный образец или набор данных, полученный от субъекта или субъектов, о которых известно, что они отвечают на комбинированную терапию, раскрытую в настоящей заявке.

35

40

Оценка популяции желаемых Т-клеток у субъекта

Подходящие средства для определения популяции желаемых Т-клеток (например, TCF1⁺ Т-клеток, PD-1⁺ Т-клеток, CD8⁺ Т-клеток, TCF1⁺ PD-1⁺ Т-клеток или TCF1⁺ PD-1⁺ CD8⁺ Т-клеток, или Т-клеток, имеющих любую другую комбинацию этих маркеров) у субъекта будут известны специалисту в данной области техники. Например, проточная цитометрия, иммуногистохимия, секвенирование РНК одиночной клетки и/или ПЦР *in situ*.

В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению популяцию желаемых Т-клеток определяют в образце, полученном от субъекта. То есть способы согласно настоящему изобретению могут быть осуществлены *in vitro* или *ex vivo* в образце, выделенном от субъекта. Образец может содержать: пробу крови; пробу сыворотки, полученной из крови субъекта, которая может содержать жидкую часть крови, полученную после удаления фибринового сгустка и клеток крови; пробу сока поджелудочной железы; образец ткани или полученный путем биопсии образец; или клетки, выделенные от указанного субъекта, или может быть получен из них. Образец может быть взят из любой ткани или биологической жидкости. В некоторых вариантах реализации образец может содержать образец ткани, полученный путем биопсии образец, полученный путем резекции образец или выделенные клетки субъекта или может быть получен из них. В некоторых предпочтительных вариантах реализации образец может представлять собой образец ткани. Образец может представлять собой образец опухолевой ткани, такой как ткань неопластической опухоли. Образец может представлять собой образец, полученный с помощью биопсии опухоли.

В некоторых вариантах реализации образец может быть взят из биологической жидкости, более предпочтительно из циркулирующей в организме жидкости. Соответственно, образец может представлять собой образец крови или образец лимфы. В некоторых вариантах реализации образец представляет собой образец мочи или образец слюны. В некоторых других вариантах реализации образец представляет собой образец крови или образец, полученный из крови. Образец, полученный из крови, может представлять собой выделенную фракцию крови субъекта, например, выделенную фракцию, содержащую клетки, или фракцию плазмы или сыворотки.

Выделенная фракция, содержащая клетки, может содержать представляющие интерес типы клеток, которые могут включать лейкоциты (БКК), в частности, мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) и/или гранулоциты, и/или эритроциты (ККК). Соответственно, способы согласно настоящему изобретению могут включать обнаружение маркерного полипептида или нуклеиновой кислоты в крови, в лейкоцитах, мононуклеарных клетках периферической крови, гранулоцитах и/или эритроцитах.

40

Образец может быть свежим или архивным. Например, архивная ткань может быть получена при первичной диагностике субъекта или при биопсии в случае рецидива. В некоторых предпочтительных вариантах реализации образец может представлять собой свежевзятый биоптат.

5

Повышенная или сниженная активность или экспрессия маркерного белка, представляющего интерес, может быть определена по сравнению с контролем. В некоторых вариантах реализации целевую экспрессию или активность у субъекта сравнивают с целевой экспрессией или активностью в контроле. В некоторых случаях контроль может представлять собой эталонный образец или эталонный набор данных. Эталонный образец может представлять собой образец, который был ранее получен от субъекта или субъектов с известной степенью соответствия – например, от субъекта или субъектов, о которых известно, что они отвечают на комбинированную терапию, раскрытую в настоящей заявке. Эталонный образец может представлять собой набор данных, полученный в результате анализа эталонного образца.

15

Контроли могут представлять собой положительные контроли, о которых известно, что в них целевая молекула присутствует или экспрессируется на высоком уровне, или могут представлять собой отрицательные контроли, о которых известно, что в них целевая молекула отсутствует или экспрессируется на низком уровне. Контроли могут представлять собой образцы ткани, полученные от субъектов, о которых известно, что они получают пользу от лечения. Ткань может принадлежать к тому же типу, что и исследуемый образец. Например, образец опухолевой ткани от субъекта можно сравнивать с контрольным образцом опухолевой ткани от субъекта, о котором известно, что он подходит для лечения, например, от субъекта, который ранее ответил на лечение. В некоторых случаях контроль может представлять собой образец, полученный от того же субъекта, что и исследуемый образец, но из ткани, о которой известно, что она является здоровой. Таким образом, образец раковой ткани от субъекта можно сравнивать с образцом нераковой ткани. В некоторых случаях контроль представляет собой образец культуры клеток.

20

25

30

Заболевание, связанное с AXL

Согласно изложенному в настоящей заявке, заболевание, связанное с AXL, представляет собой заболевание, при котором дисфункция экспрессии или активности Axl является способствующим фактором. Например, заболевание, связанное с AXL, может представлять собой заболевание, при котором сверхэкспрессия AXL является способствующим фактором. Сообщалось о сверхэкспрессии AXL и/или ее лиганда при самых различных типах солидных опухолей, а также при других патологических состояниях, включая повреждение сосудов и болезнь почек [источники включены посредством ссылки].

35

40

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения заболевание, связанное с AXL, представляет собой пролиферативное заболевание. Пролиферативное заболевание представляет собой заболевание, при котором чрезмерная пролиферация клеток способствует патогенезу заболевания. Типичные пролиферативные заболевания

5 включают: рак, атеросклероз, ревматоидный артрит, псориаз, идиопатический легочный фиброз, склеродермию и цирроз печени.

В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, представляет собой неопластическое заболевание. Неопластическое заболевание представляет собой

10 заболевание, при котором происходит аномальный и чрезмерный рост (называемый неоплазией) клеток / тканей. Неоплазия представляет собой аномальный рост и пролиферацию аномальных клеток или аномальных количеств клеток, что может быть вызвано доброкачественным или злокачественным процессом. Примеры неопластических заболеваний включают: миелолифолиферативные заболевания, миелодиспластические

15 синдромы (МДС) и острые миелоидные лейкозы (ОМЛ).

В некоторых предпочтительных вариантах реализации настоящего изобретения заболевание, связанное с AXL, представляет собой рак.

20 В некоторых вариантах реализации рак может представлять собой один или более из следующих видов рака: лейкозы, такие как, но не ограничиваясь ими, острые миелоцитарные лейкозы (ОМЛ), как то миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный лейкозы, эритролейкоз и миелодиспластический синдром, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, хронические лейкозы, такие как,

25 но не ограничиваясь ими, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз; истинная полицитемия; лимфомы, такие как, но не ограничиваясь ими, болезнь Ходжкина, неходжкинская болезнь; множественные миеломы, такие как, но не ограничиваясь ими, тлеющая множественная миелома, несекреторная миелома, остеосклеротическая миелома,

30 плазмноклеточный лейкоз, изолированная плазмоцитома и экстрамедуллярная плазмоцитома; макроглобулинемия Вальденстрема; моноклональная гаммапатия неясного генеза; доброкачественная моноклональная гаммапатия; болезнь тяжелых цепей; саркомы костей и соединительных тканей, такие как, но не ограничиваясь ими, саркома кости, остеосаркома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная

35 гигантоклеточная опухоль, фибросаркома кости, хордома, периостальная саркома, саркомы мягких тканей, ангиосаркома (гемангиосаркома), фибросаркома, саркома Капоши, лейомиосаркома, липосаркома, лимфангиосаркома, метастатические злокачественные новообразования, неврилеммома, рабдомиосаркома, синовиальная саркома; опухоли головного мозга, такие как, но не ограничиваясь ими, глиома,

40 астроцитомы, глиома ствола головного мозга, эпендимомы, олигодендроглиомы, неглиальная опухоль, невринома слухового нерва, краниофарингиома, медуллобластома,

менингиома, пинеоцитомы, пинеобластома, первичная лимфома головного мозга; рак молочной железы, включая, но не ограничиваясь ими, аденокарциному, дольковую (мелкоклеточную) карциному, внутрипротоковую карциному, медуллярный рак молочной железы, муцинозный рак молочной железы, тубулярный рак молочной железы,

5 папиллярный рак молочной железы, первичные раковые заболевания, болезнь Педжета и воспалительный рак молочной железы; рак надпочечников, такой как, но не ограничиваясь ими, феохромоцитомы и адренокортикальная карцинома; рак щитовидной железы, такой как, но не ограничиваясь ими, папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы и анапластический рак

10 щитовидной железы; рак поджелудочной железы, такой как, но не ограничиваясь ими, инсулинома, гастринома, глюкагонома, ВИПома, опухоль, секретирующая соматостатин, и карциноидная опухоль или опухоль островковых клеток; рак гипофиза, такой как, но не ограничиваясь ими, болезнь Кушинга, пролактин-секретирующая опухоль, акромегалия и несхарный диабет; раковые заболевания глаза, такие как, но не ограничиваясь ими,

15 меланома глаза, как то меланома радужной оболочки, меланома хориоидеи и меланома цилиарного тела, и ретинобластома; раковые заболевания влагалища, такие как плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома и меланома; рак вульвы, такой как плоскоклеточная карцинома, меланома, аденокарцинома, базально-клеточная карцинома, саркома и болезнь Педжета; раковые заболевания шейки матки, такие как, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома; раковые заболевания

20 матки, такие как, но не ограничиваясь ими, карцинома эндометрия и саркома матки; раковые заболевания яичников, такие как, но не ограничиваясь ими, эпителиальная карцинома яичников, пограничная опухоль, эмбрионально-клеточная опухоль и стромальная опухоль; раковые заболевания пищевода, такие как, но не ограничиваясь ими,

25 плоскоклеточный рак, аденокарцинома, аденокистозная карцинома, мукоэпидермоидная карцинома, железисто-плоскоклеточная карцинома, саркома, меланома, плазмоцитомы, веррукозная карцинома и овсяноклеточная (мелкоклеточная) карцинома; раковые заболевания желудка, такие как, но не ограничиваясь ими, аденокарцинома, некротическая язва (полипоид), язвенное образование, поверхностно

30 распространяющиеся новообразования, диффузно распространяющиеся новообразования, злокачественная лимфома, липосаркома, фибросаркома и карциносаркома; раковые заболевания толстой кишки; раковые заболевания прямой кишки; раковые заболевания печени, такие как, но не ограничиваясь ими, гепатоцеллюлярная карцинома и гепатобластома, раковые заболевания желчного пузыря,

35 такие как аденокарцинома; холангиокарциномы, такие как, но не ограничиваясь ими, папиллярная, узловая и диффузная; раковые заболевания легкого, такие как немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома (эпидермоидная карцинома), аденокарцинома, крупноклеточная карцинома и мелкоклеточный рак легкого; раковые заболевания яичек, такие как, но не ограничиваясь ими, эмбрионально-клеточная

40 опухоль, семинома, анапластическая опухоль, классическая (типичная) опухоль, сперматоцитарная опухоль, несеминомная опухоль, эмбриональная карцинома,

тератокарцинома, хориокарцинома (опухоль желточного мешка), раковые заболевания предстательной железы, такие как, но не ограничиваясь ими, аденокарцинома, лейомиосаркома и рабдомиосаркома; раковые заболевания половых органов, такие как рак полового члена; раковые заболевания полости рта, такие как, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточная карцинома; базально-клеточные раковые заболевания; раковые заболевания слюнных желез, такие как, но не ограничиваясь ими, аденокарцинома, мукоэпидермоидная карцинома и аденоидно-кистозная карцинома; раковые заболевания глотки, такие как, но не ограничиваясь ими, плоскоклеточный рак и веррукозный рак; раковые заболевания кожи, такие как, но не ограничиваясь ими, базально-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома и меланома, поверхностно распространяющаяся меланома, узловатая меланома, злокачественная лентиго-меланома, акральная лентигозная меланома; раковые заболевания почек, такие как, но не ограничиваясь ими, почечно-клеточный рак, аденокарцинома, гипернефрома, фибросаркома, переходноклеточный рак (почечной лоханки и/или мочеточника); опухоль Вильямса; раковые заболевания мочевого пузыря, такие как, но не ограничиваясь ими, переходноклеточная карцинома, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, карциносаркома. Кроме того, раковые заболевания включают миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому, эпителиальную карциному, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному и папиллярные аденокарциномы. Предпочтительно рак может быть выбран из рака легкого, рака молочной железы, меланомы, рака предстательной железы, рака яичника, колоректального рака или глиомы. Рак может быть метастатическим. Наиболее предпочтительно рак представляет собой рак легкого.

В некоторых вариантах реализации рак может представлять собой одну или более солидных раковых опухолей, включая, но не ограничиваясь ими, рак легкого, немелкоклеточную карциному легкого, рак молочной железы, рак почки, рак эндометрия, рак яичников, рак щитовидной железы, а также меланому, карциному предстательной железы, саркому, рак желудка и увеальную меланому; опухоли жидких тканей, включая, но не ограничиваясь ими, лейкозы (в частности, миелоидные лейкозы) и лимфомы.

В некоторых вариантах реализации рак может представлять собой один или более лейкозов, таких как, но не ограничиваясь ими, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острые миелоцитарные лейкозы, такие как миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный лейкозы, эритролейкоз и миелодиспластический синдром, хронические лейкозы, такие как, но не ограничиваясь ими, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз; истинная полицитемия;

40

В некоторых вариантах реализации рак может представлять собой одну или более лимфом, таких как, но не ограничиваясь ими, болезнь Ходжкина, неходжкинская болезнь.

5 В некоторых предпочтительных вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может представлять собой солидную опухоль. В других предпочтительных вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может представлять собой рак, выбранный из группы, состоящей из: рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, гистиоцитомы, глиомы, астроцитомы, остеомы, рака желудочно-кишечного тракта, рака кишечника, рака толстой кишки, рака молочной железы, карциномы яичника, 10 рака предстательной железы, рака яичка, рака печени, рака почки, уротелиальной карциномы, рака мочевого пузыря, рака поджелудочной железы, рака головного мозга, глиобластомы, саркомы, остеосаркомы, саркомы Капоши, меланомы, мезотелиомы, лимфом и лейкозов.

15 В некоторых предпочтительных вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может представлять собой рак, выбранный из группы, состоящей из: рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, меланомы, мезотелиомы, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), рака поджелудочной железы, рака почки, уротелиальной карциномы и глиобластомы.

20 В некоторых особенно предпочтительных вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может представлять собой рак легкого. В некоторых наиболее предпочтительных вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может представлять собой немелкоклеточный рак легкого, такой как аденокарцинома легкого.

25 В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения заболевание, связанное с AXL, может быть выбрано из: эндометриоза, сосудистого заболевания / повреждения (включая, но не ограничиваясь ими, рестеноз, атеросклероз и тромбоз), псориаза; нарушения зрения вследствие макулярной дегенерации; диабетической ретинопатии и ретинопатии недоношенных; заболевания почек (включая, но не ограничиваясь ими, гломерулонефрит, диабетическую нефропатию и отторжение трансплантата почки), ревматоидного артрита; остеоартрита, остеопороза и катаракты.

35 В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения заболевание, связанное с AXL, может быть выбрано из: иммунологических нарушений, сердечно-сосудистых расстройств, тромбоза, диабета, нарушений, связанных с иммунными контрольными точками, фиброзных заболеваний (фиброза) или пролиферативных заболеваний, таких как рак, в частности, метастатический рак. Кроме того, известно, что AXL играет роль во многих видах рака эпителиального происхождения.

40

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения заболевание, связанное с AXL, может представлять собой фиброз (включая, но не ограничиваясь ими, фиброз легких и фиброз печени) или фиброзное заболевание. Представляющие интерес фиброзные заболевания включают косоглазие, склеродермию, келоид, нефрогенный системный фиброз, легочный фиброз, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), кистозный фиброз (КФ), системный склероз, фиброз миокарда, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и другие типы фиброза печени, первичный билиарный цирроз, почечный фиброз, рак и атеросклероз. При этих заболеваниях хроническое развитие фиброза в тканях приводит к заметным изменениям в структуре пораженных органов и впоследствии вызывает нарушение функции органов.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения заболевание, связанное с AXL, может представлять собой нарушение, связанное с иммунными контрольными точками. Представляющие интерес нарушения, связанные с иммунными контрольными точками, включают: хронические вирусные инфекции, меланому, колоректальный рак, рак молочной железы, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак предстательной железы, почечно-клеточный рак, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак мочевого пузыря, миелому, рак почки, рак мочевого пузыря, опухоль головного мозга и лимфому.

В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может не отвечать на лечение модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и может не происходить улучшения течения заболевания при введении ICM отдельно или в качестве части схемы лечения, которая не включает AXLi. «Отсутствие ответа» / «отсутствие пользы» относится к отсутствию благоприятного терапевтического эффекта, наблюдаемому у субъекта, который получал лечение. Это может быть оценено с помощью одного или более показателей клинической пользы, более подробно описанных в других частях настоящей заявки. Например, в вариантах реализации, в которых заболевание, связанное с AXL, представляет собой рак, «отсутствие ответа» / «отсутствие пользы» от лечения может означать: отсутствие замедления или прекращения прогрессирования рака; отсутствие уменьшения объема опухоли; уменьшение объема опухоли менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10%; отсутствие снижения опухолевой нагрузки и / или снижение опухолевой нагрузки менее чем на 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10%; которое наблюдается после лечения ICM при введении отдельно или в качестве части схемы лечения, которая не включает AXLi.

В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться величиной или профилем экспрессии или активности маркерного белка, представляющего интерес, например, STK11, STK11IP, KRAS или p53. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, имеющих мутацию в одном или более генах, кодирующих маркерный

белок, представляющий интерес, например, гене, кодирующем STK11, STK11IP, KRAS или p53.

5 Так в некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11. В некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой сниженную активность или экспрессию STK11. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, имеющих мутацию STK11 и / или мутацию STK11IP.

10 В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, имеющих мутацию KRAS. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться

15 наличием клеток, обладающих пониженной активностью или экспрессией p53. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, имеющих мутацию p53. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией AXL. В некоторых вариантах

20 реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, имеющих мутацию AXL.

В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или

25 экспрессией STK11, предпочтительно сниженной активностью или экспрессией STK11, повышенной активностью или экспрессией KRAS и / или сниженной активностью или экспрессией p53. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11, предпочтительно сниженной активностью или экспрессией

30 STK11, повышенной активностью или экспрессией KRAS и сниженной активностью или экспрессией p53. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, имеющих мутацию STK11 и / или мутацию STK11IP, мутацию KRAS и / или мутацию p53. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, имеющих

35 мутацию STK11, мутацию KRAS и мутацию p53. В других вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, имеющих мутацию STK11IP, мутацию KRAS и мутацию p53. В некоторых вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, может характеризоваться наличием клеток, имеющих мутацию STK11, мутацию STK11IP, мутацию KRAS и мутацию p53.

В некоторых случаях заболевание, связанное с AXL, может не представлять собой заболевание, связанное с AXL, характеризующееся: повышенной активностью или экспрессией KRAS и активностью или экспрессией STK11 и / или p53 дикого типа. В некоторых случаях заболевание, связанное с AXL, может не представлять собой

5 заболевание, связанное с AXL, характеризующееся: наличием клеток, имеющих мутацию KRAS; и отсутствием клеток, имеющих мутацию STK11, STK11IP и / или p53. В некоторых случаях заболевание, связанное с AXL, может не представлять собой заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, имеющих мутацию KRAS G12C. В

10 некоторых случаях заболевание, связанное с AXL, может не представлять собой заболевание, связанное с AXL, характеризующееся клетками, которые не имеют мутации STK11, STK11IP и / или p53. В некоторых случаях заболевание, связанное с AXL, не представляет собой карциному легкого Льюиса (LLC) или модель опухоли легкого Льюиса.

В описанных выше вариантах реализации повышенная / сниженная активность STK11, STK11IP, KRAS и / или p53 может быть определена согласно описанному в других частях

15 настоящей заявки. Схожим образом, в описанных выше вариантах реализации мутация STK11, мутация STK11IP, мутация KRAS и / или мутация p53 могут быть такими, как подробно описано в других частях настоящей заявки.

20 Способы лечения

Как изложено выше, в настоящем изобретении предложены способы лечения субъектов, отобранных с помощью раскрытых «способов отбора субъекта», с применением комбинированной терапии, которая включает ингибитор AXL-киназы и

25 иммунорегуляторный агент.

Таким образом, способы отбора субъекта, описанные выше, могут дополнительно включать стадию лечения субъекта с применением комбинированной терапии, раскрытой в настоящей заявке. То есть в некоторых вариантах реализации способы отбора субъекта, описанные выше, могут дополнительно включать стадию введения субъекту

30 терапевтически эффективного количества комбинированной терапии согласно настоящему изобретению. Такая комбинированная терапия включает: комбинацию ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM); комбинацию ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента; комбинацию ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной

35 контрольной точки (ICM) и лучевой терапии; и комбинацию ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM), химиотерапевтического агента и лучевой терапии.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способам лечения у субъекта

40 заболевания, связанного с AXL, с применением комбинированной терапии, раскрытой в настоящей заявке. Заболевание, связанное с AXL, может быть таким, как подробно

описано в других частях настоящей заявки. Соответственно, способы лечения согласно настоящему изобретению включают:

5 Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: (i) введение субъекту комбинации AXLi и ICM; (ii) введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; или (iii) введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; при этом заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11. В некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой сниженную активностью или экспрессию STK11.

15 Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: (i) введение субъекту комбинации AXLi и ICM; (ii) введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; или (iii) введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; при этом заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию STK11 или мутацию STK11P.

25 Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: (i) введение субъекту комбинации AXLi и ICM; (ii) введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; или (iii) введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; при этом субъект был отобран для лечения на основании того, что заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11, предпочтительно сниженной активностью или экспрессией STK11.

30 Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: (i) введение субъекту комбинации AXLi и ICM; (ii) введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; или (iii) введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; при этом субъект был отобран для лечения с помощью способа отбора субъекта, описанного в других частях настоящей заявки.

40 Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора AXL, при этом ингибитор AXL вводят в комбинации с: модулятором иммунной контрольной

точки (ICM) и химиотерапевтическим агентом и / или применением лучевой терапии; при этом заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11. В некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой

5 сниженную активность или экспрессию STK11.

Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора AXL, при этом ингибитор AXL вводят в комбинации с: модулятором иммунной контрольной

10 точки (ICM) и химиотерапевтическим агентом и / или применением лучевой терапии; при этом заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию STK11 или мутацию STK11IP.

Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора AXL, при этом ингибитор AXL вводят в комбинации с: модулятором иммунной контрольной

15 точки (ICM) и химиотерапевтическим агентом и / или применением лучевой терапии; при этом субъект был отобран для лечения на основании того, что заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или

20 экспрессией STK11. В некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой сниженную активность или экспрессию STK11.

Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора

25 AXL, при этом ингибитор AXL вводят в комбинации с: модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтическим агентом и / или применением лучевой терапии; при этом субъект был отобран для лечения с помощью способа отбора субъекта, описанного в других частях настоящей заявки.

30 Авторы настоящего изобретения считают, что для достижения повышенной эффективности, связанной с указанной комбинированной терапией, может не требоваться одновременное введение субъекту ингибитора AXL, модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и/ или применение лучевой терапии. Таким образом, в настоящей заявке «введение в комбинации» может означать одновременное

35 введение или может означать раздельное и / или последовательное введение в любом порядке.

Так, в некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен одновременно с модулятором иммунной контрольной точки (ICM). В некоторых вариантах реализации

40 ингибитор AXL может быть введен одновременно с химиотерапевтическим агентом. В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен одновременно с

применением лучевой терапии. В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен одновременно с ICM, химиотерапевтическим агентом и / или применением лучевой терапии.

5 В других вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен отдельно и / или последовательно с модулятором иммунной контрольной точки (ICM). В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен отдельно и / или последовательно с химиотерапевтическим агентом. В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен отдельно и / или последовательно с применением
10 лучевой терапии. В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен отдельно и / или последовательно с ICM, химиотерапевтическим агентом и / или применением лучевой терапии.

В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен до введения
15 модулятора иммунной контрольной точки (ICM). В некоторых вариантах реализации ICM может быть введен до введения ингибитора AXL. В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен после введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM). В некоторых вариантах реализации ICM может быть введен после введения ингибитора AXL.

20 В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор AXL, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтический агент могут быть введены одновременно. В других вариантах реализации ингибитор AXL, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтический агент могут быть введены отдельно и /
25 или последовательно. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения ингибитор AXL, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) и лучевая терапия могут быть применены одновременно. В других вариантах реализации ингибитор AXL, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) и лучевая терапия могут быть применены отдельно и / или последовательно. В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтический агент и / или
30 лучевая терапия могут быть применены одновременно. В других вариантах реализации ингибитор AXL, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтический агент и / или лучевая терапия могут быть применены отдельно и / или последовательно.

35 В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен одновременно с модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и / или химиотерапевтическим агентом. В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен одновременно с модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и / или лучевой терапией. В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен одновременно с модулятором
40 иммунной контрольной точки (ICM) и / или химиотерапевтическим агентом и лучевой терапией. В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен после

химиотерапевтического агента и / или применения лучевой терапии. В некоторых вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может быть введен после введения ингибитора AXL и химиотерапевтического агента и / или применения лучевой терапии. В некоторых других вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может быть введен до введения ингибитора AXL и / или до введения химиотерапевтического агента и / или применения лучевой терапии. В некоторых вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может быть введен до введения ингибитора AXL и химиотерапевтического агента и / или применения лучевой терапии. В некоторых вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может быть введен после введения ингибитора AXL, а химиотерапевтический агент и / или лучевая терапия могут быть применены после введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM). В некоторых вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может быть введен до введения ингибитора AXL, а химиотерапевтический агент и / или лучевая терапия могут быть применены до введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM).

В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент и /или лучевая терапия могут быть применены после введения ингибитора AXL и / или после введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM). В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент и / или лучевая терапия могут быть применены после введения ингибитора AXL и модулятора иммунной контрольной точки (ICM). В некоторых других вариантах реализации химиотерапевтический агент и / или лучевая терапия могут быть применены до введения ингибитора AXL и / или до введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM). В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент и / или лучевая терапия могут быть применены до введения ингибитора AXL и модулятора иммунной контрольной точки (ICM). В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент и / или лучевая терапия могут быть применены после введения ингибитора AXL, а модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может быть введен после введения химиотерапевтического агента и / или применения лучевой терапии. В некоторых других вариантах реализации химиотерапевтический агент и / или лучевая терапия могут быть применены до введения ингибитора AXL, а модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может быть введен до введения химиотерапевтического агента и / или применения лучевой терапии.

В некоторых вариантах реализации раскрытых способов лечения заболевания, связанного с AXL, способ включает: введение субъекту ингибитора AXL, при этом модулятор иммунной контрольной точки (ICM) вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; и / или введение субъекту ингибитора AXL, при этом химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию применяли ранее, применяют или будут применять у субъекта.

В некоторых вариантах реализации раскрытых способов лечения заболевания, связанного с AXL, способ включает: введение субъекту модулятора иммунной контрольной точки (ICM), при этом ингибитор AXL вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; и / или введение субъекту модулятора иммунной контрольной точки (ICM), при этом химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию применяли ранее, применяют или будут применять у субъекта.

В некоторых вариантах реализации раскрытых способов лечения заболевания, связанного с AXL, способ включает: введение субъекту химиотерапевтического агента и / или применение лучевой терапии, при этом ингибитор AXL вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; и / или введение субъекту химиотерапевтического агента и / или применение лучевой терапии, при этом модулятор иммунной контрольной точки (ICM) вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту.

В вариантах реализации, в которых ингибитор AXL, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию не применяют одновременно, предпочтительно ингибитор AXL и ICM вводят субъекту с интервалом не более 3 недель, как то с интервалом не более 1 недели, с интервалом не более 48 часов или с интервалом не более 24 часов. В таких вариантах реализации предпочтительно ингибитор AXL и химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию применяют у субъекта с интервалом не более 4 недель, как то с интервалом не более 3 недель, с интервалом не более 1 недели, с интервалом не более 48 часов или с интервалом не более 24 часов.

Схожим образом, в вариантах реализации, в которых только один агент вводят в качестве части описанного способа (например, способы, включающие введение субъекту ингибитора AXL, при этом ICM вводили ранее или будут вводить субъекту, и / или химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию применяли ранее или будут применять у субъекта), указанный способ, как правило, включает введение субъекту ингибитора AXL не более чем за 3 недели до / после применения ICM и / или химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии – как то не более чем за 1 неделю до/после, не более чем за 48 часов до/после или не более чем за 24 часа до/после.

В некоторых вариантах реализации раскрытых способов лечения заболевания, связанного с AXL, ингибитор AXL может быть введен субъекту ежедневно или каждые 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней. В некоторых вариантах реализации, в которых ингибитор AXL представляет собой бемцентиниб, ингибитор AXL предпочтительно вводят субъекту ежедневно.

В некоторых вариантах реализации раскрытых способов лечения заболевания, связанного с AXL, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может быть введен

субъекту каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 недель. В некоторых предпочтительных вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может быть введен субъекту каждые 3 или 4 недели. В некоторых вариантах реализации, в которых модулятор иммунной контрольной точки (ICM) представляет собой пембролизумаб, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) предпочтительно вводят субъекту каждые 3 недели. В некоторых вариантах реализации, в которых модулятор иммунной контрольной точки (ICM) представляет собой дурвалумаб, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) предпочтительно вводят субъекту каждые 4 недели. В некоторых вариантах реализации, в которых модулятор иммунной контрольной точки (ICM) представляет собой дурвалумаб и тремелидумаб, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) предпочтительно вводят субъекту каждые 4 недели. В некоторых вариантах реализации, в которых модулятор иммунной контрольной точки (ICM) представляет собой ипилидумаб и ниволумаб, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) предпочтительно вводят субъекту каждые 2, 3 или 4 недели.

В некоторых вариантах реализации раскрытых способов лечения заболевания, связанного с AXL, химиотерапевтический агент может быть введен субъекту каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 недель. В некоторых предпочтительных вариантах реализации химиотерапевтический агент может быть введен субъекту каждые 3 или 4 недели. В некоторых вариантах реализации, в которых химиотерапевтический агент представляет собой доксорубицин, химиотерапевтический агент предпочтительно вводят субъекту каждые 3 недели. В некоторых вариантах реализации, в которых химиотерапевтический агент представляет собой доксорубицин в пегилированной липосомальной форме, химиотерапевтический агент предпочтительно вводят субъекту каждые 4 недели.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации раскрытых способов лечения заболевания, связанного с AXL, ингибитор AXL вводят субъекту ежедневно, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) вводят субъекту каждые 4 недели, а химиотерапевтический агент вводят субъекту каждые 3 недели.

Также предложены способы лечения заболевания, связанного с AXL, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора AXL, причем указанному субъекту вводили или будут вводить модулятор иммунной контрольной точки и / или химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию.

Также предложены способы лечения заболевания, связанного с AXL, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества модулятора иммунной контрольной точки (ICM), причем указанному субъекту вводили или будут вводить ингибитор AXL и / или химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию.

Также предложены способы лечения заболевания, связанного с AXL, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии, где указанному субъекту вводили
5 или будут вводить ингибитор AXL и / или модулятор иммунной контрольной точки (ICM).

В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению ингибитор AXL и ICM вводят субъекту с интервалом не более 4 недель, например, с интервалом не более 3 недель, с интервалом не более 1 недели, с интервалом не более
10 48 часов или с интервалом не более 24 часов. То есть, в некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен субъекту в течение 4 недель, в течение 3 недель, в течение 1 недели после введения ICM субъекту. Например, в некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен субъекту через 4 недели, 3 недели или 1 неделю после введения ICM. В других вариантах реализации ингибитор AXL
15 может быть введен субъекту за 4 недели, 3 недели или 1 неделю до введения ICM.

В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению ингибитор AXL и химиотерапевтический агент вводят субъекту с интервалом не более 4 недель, например, с интервалом не более 3 недель, с интервалом не более 1 недели, с
20 интервалом не более 48 часов или с интервалом не более 24 часов. То есть в некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен субъекту в течение 4 недель, в течение 3 недель, в течение 1 недели после введения химиотерапевтического агента субъекту. Например, в некоторых вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен субъекту через 4 недели, 3 недели или 1 неделю после введения
25 химиотерапевтического агента. В других вариантах реализации ингибитор AXL может быть введен субъекту за 4 недели, 3 недели или 1 неделю до введения химиотерапевтического агента.

В некоторых вариантах реализации способов согласно настоящему изобретению ICM и химиотерапевтический агент вводят субъекту с интервалом не более 4 недель, например, с интервалом не более 3 недель, с интервалом не более 1 недели, с интервалом не более
30 48 часов или с интервалом не более 24 часов. То есть в некоторых вариантах реализации ICM может быть введен субъекту в течение 4 недель, в течение 3 недель, в течение 1 недели после введения химиотерапевтического агента субъекту. Например, в некоторых вариантах реализации ICM может быть введен субъекту через 4 недели, 3 недели или 1 неделю после введения химиотерапевтического агента. В других вариантах реализации ICM может быть введен субъекту за 4 недели, 3 недели или 1 неделю до введения химиотерапевтического агента.

40 Термин «лечение», используемый в настоящей заявке в контексте лечения состояния, относится, как правило, к лечению и терапии человека или животного (например, при

применении в ветеринарии), при которых достигается определенный желаемый терапевтический эффект, например, подавление прогрессирования состояния, и включает снижение скорости прогрессирования, остановку прогрессирования, регрессию состояния, улучшение состояния и излечение состояния. Также включено лечение в качестве профилактической меры (то есть профилактика, предотвращение).

Как правило, в способах лечения, описанных в настоящей заявке, агенты (ингибиторы AXL, ICM, химиотерапевтические агенты) вводят в терапевтически или профилактически эффективном количестве. В настоящей заявке термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к такому количеству активного соединения или материала, композиции или лекарственной формы, содержащих активное соединение, которое является эффективным для достижения некоторого желаемого терапевтического эффекта, соизмеримого с разумным отношением пользы и риска, при введении в соответствии с желаемой схемой лечения.

Схожим образом, в настоящей заявке термин «профилактически эффективное количество» относится к такому количеству активного соединения или материала, композиции или лекарственной формы, содержащих активное соединение, которое является эффективным для достижения некоторого желаемого профилактического эффекта, соизмеримого с разумным отношением пользы и риска, при введении в соответствии с желаемой схемой лечения.

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

«Терапевтически эффективное количество» представляет собой количество, достаточное, чтобы продемонстрировать пользу для субъекта. Такая польза может представлять собой по меньшей мере облегчение по меньшей мере одного симптома. Фактическое вводимое количество, а также скорость и продолжительность введения будут зависеть от природы и тяжести состояния, подлежащего лечению. Назначение лечения, например, решение о дозе, входит в сферу ответственности врачей общей практики и других врачей.

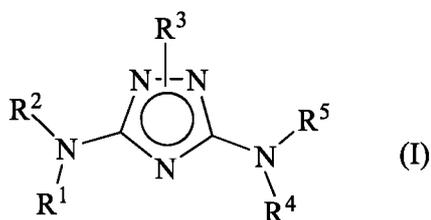
Раскрытые способы лечения могут включать введение описанной выше комбинированной терапии либо отдельно, либо в дополнительной комбинации с другими видами лечения, либо одновременно, либо последовательно, в зависимости от состояния, подлежащего лечению. Примеры видов лечения и терапии включают, но не ограничиваются ими, химиотерапию (введение активных агентов, включая, например, лекарственные средства, такие как химиотерапевтические агенты); хирургию и лучевую терапию.

40 Ингибиторы AXL (AXLi)

Низкомолекулярные ингибиторы AXL

Общая формула

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



5

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 заместителями, выбранными 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)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);

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 заместителями, выбранными 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, -R¹³-OR¹², -R¹³-OC(O)-R¹², -R¹³-O-R¹⁴-N(R¹²)₂, -R¹³-N(R¹²)-R¹⁴-N(R¹²)₂, -

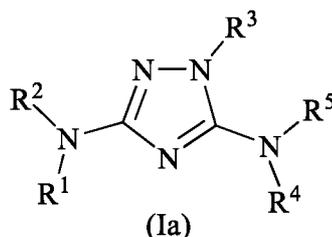
$R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (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 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 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо,
- 10 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,
- 15 необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного
- 20 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);
- 25 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
- 30 циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного
- 35 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;
- 40 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,
- 5 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;
- 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;
- 15 каждый R^{11} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и $-OR^8$;
- 20 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
- 30 каждый R^{14} независимо выбран из группы, состоящей из необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи и необязательно замещенной прямой или разветвленной алкениленовой цепи;
- 35 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

- В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой
- 40 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 заместителями, выбранными 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 для соединений формулы (Ia).

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;

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;

- 5 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
- каждый R¹¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циано, нитро и -OR⁸.
- 10

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

- R² и R³ 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-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-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 заместителями, выбранными 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-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).
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

- В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia) представляет собой 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(5',5'-диметил-6,8,9,10-
- 40

тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамин.

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 заместителями, выбранными 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); R³ выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными 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, -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 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 (Ia).

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

R¹, R⁴ и R⁵ каждый представляет собой водород;
каждый R⁶ и R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксилалкила, необязательно замещенного арила,

- необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного
- 5 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,
- 10 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
- 15 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,
- 20 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 замещенный
- 25 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
- 30 необязательно замещенной прямой или разветвленной алкиленовой цепи; и
- каждый R^{14} представляет собой необязательно замещенную прямую или разветвленную алкиленовую цепь.

Другой вариант реализации представляет собой применение, где в соединении формулы

35 (Ia), как указано выше:

- R^1 , R^4 и R^5 каждый представляет собой водород;
- 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-*c*]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-
- 40 пиридо[2',3':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*)-
 дибензо[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-
 5 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*-
 10 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 заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, тиоксо,
 циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила,
 необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила,
 15 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
 20 или 2);

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
 25 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*-
 30 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
 35 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
 40 разветвленную алкиленовую цепь;

каждый R^{12} независимо выбран из группы, состоящей 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 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 в соединении 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-*c*]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':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*)-добензо[*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 заместителями, выбранными 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,
 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, 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 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила,
 алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо,
 10 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
 15 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
 20 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:

- 25 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-
 30 диамина;
 1-(2-хлор-7-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*³-(5,6,8,9-
 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-
 35 9тетрагидро-5*H*-спиро[циклоокта[*b*]пиридин-7,2'-[1,3]диоксан]-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-
 диамина.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (Ia), как указано выше, R²
 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила, где каждый арил и гетероарил
 40 независимо необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными 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); R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными 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} , каждый R^{12} , каждый R^{13} и каждый R^{14} являются такими, как описано выше для соединений формулы (I).

В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (Ia), 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 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;

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, 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 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 в соединении формулы (Ia), как указано выше:

R^2 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными 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-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными 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-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ила, 6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':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 заместителями, выбранными 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 в соединении формулы (Ia), как указано выше:

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными 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 в соединении формулы (Ia), как указано выше:

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными 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*]пиперидинила, 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;

- 5 R^3 выбран 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-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиридин-2-ила, 6,7-дигидро-5*H*-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-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-3-ила, каждый
- 10 из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными 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:

- 15 N^3 -(4-(4-циклогексанилпиперазин-1-ил)фенил)-1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-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 -(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-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 -(3-фтор-4-(4-метил-3-фенилпиперазин-1-ил)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-пиперидин-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-(индолин-2-он-1-ил)пиперидин-1-ил)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-(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^3 -(4-(4-циклопентил-2-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 -(4-(3,5-диметилпиперазин-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-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-цианофенил)-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-(диэтиламино)пирролидин-1-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 -(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-с]пиридазин-3-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-(диэтиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40

- 1-(6,7-дигидро-5H-9-метоксибензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-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)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 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;
- 10 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-(4-метилпиперазин-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-(4-метилпиперидин-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-диметиламинопиперидин-1-ил)фенил)-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-(3-хлор-4-(4-пирролидин-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-трифторметил-4-(4-пирролидин-1-ил-пиперидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-9,10-диметоксибензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-ил-пиперидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5H-9,10, 11-триметоксибензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-пирролидин-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-(5-метилоктагидропирроло[3,4-с]пирролил)фенил)-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-(3-фтор-4-(3-пирролидин-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-(3-пирролидин-1-ил-азепан-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-N-метилпиперидин-4-ил-пиперидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-(пирролидинил)пиперидинил)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-(5-пропилотагидропирроло[3,4-с]пирролил)фенил)-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-(3-фтор-4-(декагидропиразино[1,2-а]азепин-2-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-(5-циклопентилоктагидропирроло[3,4-с]пирролил)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-(3-40 (пирролидин-1-ил)-8-азабицикло[3,2.1]oct-8-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-пирролидин-1-ил-азепан-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-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-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-(3-фтор-4-(4-(4-изопропилпиперазин-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-(1-метилоктагидропирроло[3,4-b]пиррол-5-ил)фенил)-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-фтор-4-(4-(N-метилциклопентиламино)пиперидинил)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-(дипропиламино)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-(1-пропилпирроло[3,2-с]пиридин-5-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил)-N³-(3-фтор-4-(4-(N-метилпиперазин-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-(трет-бутилоксикарбониламино)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-аминопиперидин-1-ил)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-(3-фтор-4-(4-(5-циклогексипирроло[3,4-с]пирролил)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-(метилпиперидин-4-ил)фенил)-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-(4-(4-пирролидин-1-ил)пиперидинил)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-пирролидин-1-ил)пиперидинил)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-метил-4-(4-пирролидин-1-ил)пиперидинил)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-циклопентилпиперазинил)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-N-метилпиперидин-4-ил)пиперазинил)фенил)-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-(3-фтор-4-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4,4]нонан-2-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-(N-изопропилпиперазин-1-ил)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-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-илазетидинул)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-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;
- 5 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;
- 10 (октагидро-1*H*-пиридо[1,2-а]пиазин-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-(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-
- 15 диамина;
- 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-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 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;
- 25 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-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-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-(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;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-с]пиридазин-2-ил)-*N*³-(3-метил-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[4,5-с]пиридазин-2-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 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-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(1-циклопропилметилпиперидин-4-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]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
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-*c*]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 в соединении формулы (Ia), как указано выше:

- 20 R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными 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 $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$;

- 25 R^3 выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, арила, галогена и $-R^9-OR^8$.

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

- 30 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(4-(циклопентил)пиперазин-1-илкарбонил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-((2-пирролидин-1-илэтил)аминокарбонил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-(2,2,6,6-тетрамилпиперидин-1-ил)этоксифенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-((2-(диметиламино)этил)аминокарбонил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4-((2-(метокси)этил)аминокарбонил)фенил)-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-(4-((2-
(пирролидин-1-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;
- 5 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;
- 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;
- 10 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-(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;
- 15 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;
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-((N-бутил-N-
асетоамино)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;
- 20 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(4-(4-(пиперидин-
1-ил)пиперидин-1-илпроп-1-енил)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-(пиперидин-1-
илпроп-1-енил)фенил)-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-(4-(пирролидин-1-
илпроп-1-енил)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-
диметиламинопирролидин-1-илпроп-1-енил)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-
диэтиламинопирролидин-1-илпроп-1-енил)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-(4-(4-пирролидин-
1-илпиперидин-1-илпроп-1-енил)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-илпроп-1-енил)фенил)-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-(4-(4-
изопропилпиперазин-1-илпроп-1-енил)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-
циклопентилпиперазин-1-илпроп-1-енил)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-(морфолин-4-
илпроп-1-енил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
- 40

1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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 в соединении формулы (Ia), как указано выше:

5 R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными 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, декагидропиразино[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

10 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

20 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 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, арила, галогена и $-R^9-OR^8$.

25 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;

30 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

35 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)-пиперазинил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

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

40 R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными 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[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 заместителями, выбранными 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-2-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(2- (пирролидин-1-ил)этоксифенил)-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)этоксифенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

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

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными 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 $-R^9-OR^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)OR^6$, $-R^9-C(O)N(R^6)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)R^7$, $-R^9-N(R^6)C(O)OR^7$, 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

R^3 выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, (*Z*)-дигбензо[*b*,*f*][1,4]тиазепин-11-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]оксепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила и 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]тиепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными 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-*c*]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;
- 5 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;
- 10 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;
- 15 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
- 20 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 в соединении формулы (Ia), как указано выше:

- R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила,
- 25 гетероциклилалкила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, 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 заместителями, выбранными 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,
- 35 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-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-*N*³-(3-фтор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и

5 1-((*Z*)-дибензо[*b*,*f*][1,4]тиазепин-11-ил)-*N*³-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

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

10 R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила;

15 R^3 выбран из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-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 заместителями, выбранными 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)

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;

35 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;

40 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 R^{12} 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:
- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)- N^3 -(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)- N^3 -(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)- N^3 -(4-((4-пирролидин-1-илпиперидинил)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)- N^3 -(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)- N^3 -(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)- N^3 -(3-фтор-4-(изоиндолин-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина.
- 25 В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (Ia), как указано выше:
- R^1 , R^4 и R^5 каждый независимо представляет собой водород;
- R^2 представляет собой 6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными 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); и

R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14
 5 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-
 10 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-
 15 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 заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, тиоксо,
 20 циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила,
 необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила,
 необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного гетероарила,
 необязательно замещенного
 гетероциклила, $-R^9-OR^8$, $-R^9-OC(O)-R^8$, $-R^9-N(R^6)R^7$, $-R^9-C(O)R^8$, $-R^9-C(O)OR^8$, $-R^9-C(O)N(R^6)$
 25 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).

30 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-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;

35 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;

40 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-*c*]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-*c*]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-
5 диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]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-
10 диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]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*-
15 1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-((7-(2-(*S*)-карбоксии)пирролидин-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-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(8-диэтиламиноэтил-9гидрокси-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-*c*]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-
25 диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-
30 3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-3,5-
диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]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-3,5-
40 диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]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-
5 диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-гидрокси-
10 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-*c*]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-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-
15 (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;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(7-
20 (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-*c*]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-
25 триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-
30 3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-
35 триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-((7S)-7-(*t*-бутоксикарбониламино)-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-(ацетамино)-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-((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;
- 10 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;
- 15 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-((2R)-2-(карбоксо)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;
- 20 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(7-(4-(карбоксо)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;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-((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-((7S)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-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-((2-метилпропил)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-((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-диамина;
- 10 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;
- 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;
- 15 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-
- 20 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;
- 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-
- 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-((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-
- 30 (ди(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-((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;
- 35 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;
- 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-
- 40 3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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;
- 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]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;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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;
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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;
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]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;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]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;
- 25 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]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;
- 35 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*⁵-((7*S*)-7-(*t*-бутоксикарбониламино)-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*-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-
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;
- 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-
10 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;
- 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-
15 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-
20 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-
25 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-
30 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-
35 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-
40 бутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-бензо[7]аннулен-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

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

R¹, R⁴ и R⁵ каждый независимо представляет собой водород;

- R² представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более
35 заместителями, выбранными 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
40 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);

R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными 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 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); и 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 в соединении формулы (Ia), как указано выше:

R^2 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 и 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*b*]пиридин-3-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными 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-д]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-д]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (Z)-добензо[b,л][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-д]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-б]пиридин-2-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными 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).

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

R^2 выбран из группы, состоящей из пиридинила и пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными 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).

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-(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;
- 20 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-(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;
- 25 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;
- 30 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;
- 35 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(6-(2-диэтиламинометил)пирролидин-1-илпиридин-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-диэтиламинопирролидин-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-(3-(4-(N-метилпиперазин-4-ил)пиперидин-1-ил)-(E)-пропенил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40

- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(3-пиперидин-1-ил-(*E*)-пропенил)пиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(3-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-(E)-пропенил)пиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(3-(4-(пиперидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-(E)-пропенил)пиридин-3-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(6-(3-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)-(E)-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-*c*]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;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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-*c*]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-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(2-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)пиридин-5-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
- 25 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]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 в соединении формулы (Ia), как указано выше:

- 30 R¹, R⁴ и R⁵ каждый независимо представляет собой водород;
- R² 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,
- 35 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 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила,
- 40 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, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^1$, $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (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*)-дибензо[*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 заместителями, выбранными 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:

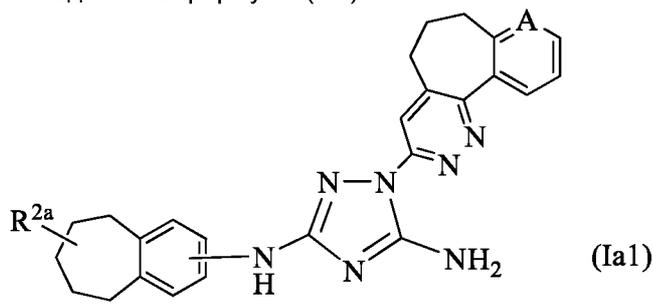
1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-*N*³-(4,5-дигидро-1*H*-бензо[*b*]азепин-2(3*H*)-он-8-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N³-(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)-N³-(7-циклопентил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[3,2-d]азепин-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-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-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-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-(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;
- 15 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;
- 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-диамин;
- 20 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-диамин;
- 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-диамин;
- 25 (диметиламино)этил)пиперазин-1-ил)оксометил)бензо[b]тиофен-5-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамин;
- 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-диамин;
- 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-диамин;
- 30 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-диамин;
- 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-диамин;
- 35 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-диамин;
- 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-диамин;
- 40 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-диамин;

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

5 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, представляет собой соединение формулы (Ia1):



10 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},

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

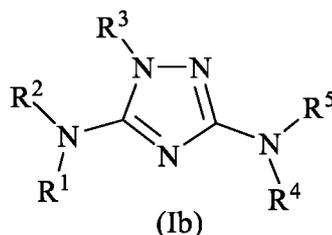
каждый R^{12a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила;

20 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

25 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.

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

5

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 заместителями, выбранными 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).

20

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, 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

каждый R^8 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного

35

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
5 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 $-OR^8$.

10

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-*c*]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-

15 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*)-

дибензо[*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-

20 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*-

25 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 заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо, тиоксо, циано, нитро, галогена, галогеналкила, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила,

30 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).

35

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-

40 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 заместителями, выбранными 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 заместителями, выбранными 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; 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;

5 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;

 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;

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

25 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.

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

R^2 представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными 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, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^1$
 2 , $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, -
 5 $R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (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 заместителями,

10 выбранными 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, $-R^9-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-O-R^{10}-OR^8$, $-R^9-O-R^{10}-CN$, $-R^9-O-R^{10}-C(O)$
 15 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).

20

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
 25 одним или более заместителями, выбранными 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
 30 циклоалкилалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкенила, необязательно
 замещенного циклоалкилалкинила, необязательно замещенного гетероциклила,
 необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного
 гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила,
 необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного
 35 гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно
 замещенного

гетероарилалкинила, $-R^{13}-OR^{12}$, $-R^{13}-OC(O)-R^{12}$, $-R^{13}-O-R^{14}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)R^1$
 2 , $-R^{13}-C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})_2$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-N(R^{12})R^{13}$, $-R^{13}-C(O)N(R^{12})-R^{14}-OR^{12}$, -
 40 $R^{13}-N(R^{12})C(O)OR^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-R^{13}-N(R^{12})S(O)_tR^{12}$ (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)-дибензо[*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 заместителями, выбранными 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).

25

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

R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными 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).

40

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

- 5 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N⁵-(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)-N⁵-(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)-N⁵-(4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(7-метил-6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N⁵-(4-(N-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)-N⁵-(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)-N⁵-(4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N⁵-(4-((4-пирролидин-1-илпиперидинил)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)-N⁵-(4-((4-циклопентилпиперазинил)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)-N⁵-(4-((4-изопропилпиперазинил)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)-N⁵-(3-фтор-4-(4-N-метилпиперид-4-илпиперазинил)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-(3-фтор-4-(7-метил-2,7-дiazаспиро[4,4]нонан-2-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N⁵-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-илазетидинул)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-(3-метил-4-(4-(N-метилпиперазин-4-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[2,3]тиепино[4,5-с]пиридазин-3-ил)-N⁵-(4-(4-пирролидин-1-илпиперидинил)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-(3-фтор-4-(3-пирролидин-1-ил)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)-N⁵-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
- 35 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N⁵-(3-фтор-4-(4-циклопропилметилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

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

- 40 R¹, R⁴ и R⁵ 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 заместителями, выбранными 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 равно 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_tOR^{12}$ (где t равно 1 или 2), $-R^{13}-S(O)_pR^{12}$ (где p равно 0, 1 или 2) и $-R^{13}-S(O)_tN(R^{12})_2$ (где t равно 1 или 2); и

R^3 представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 атомов в кольце, 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*)-дибензо[*b*,*l*][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-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-*c*]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-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 необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными 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 равно 1 или 2), $-R^9-S(O)_tOR^8$ (где t равно 1 или 2), $-R^9-S(O)_pR^8$ (где p равно 0, 1 или 2) и $-R^9-S(O)_tN(R^6)R^7$ (где t равно 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-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-1-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)-N⁵-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-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)-N⁵-(7-((бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-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-(7-(S)-пирролидин-1-ил-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

- 15 В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (Ib), как указано выше:

R¹, R⁴ и R⁵ каждый независимо представляет собой водород;

- R² представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро,
- 20 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,
- 25 необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклилалкенила, необязательно замещенного гетероциклилалкинила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, необязательно замещенного гетероарилалкенила, необязательно замещенного
- 30 гетероарилалкинила, -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 равно 1 или 2), -R¹³-S(O)_tOR¹² (где t равно 1 или 2), -R¹³-S(O)_pR¹² (где p равно 0, 1 или 2) и -R¹³-S(O)_tN(R¹²)₂ (где t равно 1 или 2); и

- 35 R³ представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 кольцевых атомов, необязательно замещенных одним или более заместителями, выбранными 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)
- 40

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).

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

R² 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 и 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[*b*]пиридин-3-ила, каждый необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными 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 равно 1 или 2), -R¹³-S(O)_tOR¹² (где t равно 1 или 2), -R¹³-S(O)_pR¹² (где p равно 0, 1 или 2) и -R¹³-S(O)_tN(R¹²)₂ (где t равно 1 или 2); и

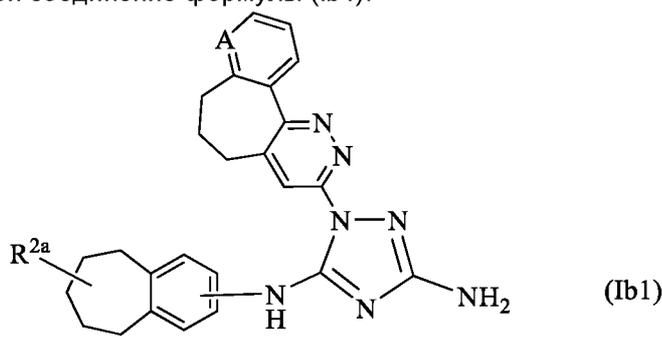
R³ представляет собой полициклический гетероарил, содержащий более 14 атомов в кольце, выбранных из группы, состоящей из 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ила, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклогепта[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*d*]пиримидин-4-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-*c*]пиридазин-3-ила, (*Z*)-добензо[*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 необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными 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-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)_{*t*}R⁸ (где *t* равно 1 или 2), -R⁹-S(O)_{*t*}OR⁸ (где *t* равно 1 или 2), -R⁹-S(O)_{*p*}R⁸ (где *p* равно 0, 1 или 2) и -R⁹-S(O)_{*t*}N(R⁶)R⁷ (где *t* равно 1 или 2).

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

- 15 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-N⁵-(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-*c*]пиридазин-3-ил)-N⁵-(4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-N⁵-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
- 1-(6,7-дигидро-5*H*-бензо[6,7]циклогепта[1,2-*c*]пиридазин-3-ил)-N⁵-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3,5-диамина.

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



где:

- А 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},
- 30 или R^{2a} представляет собой *N*-гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными 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;

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

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.

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.

Наиболее предпочтительным ингибитором AXL является бемцентиниб (номер CAS 1037624-75-1; UNII 0ICW2LX8AS). Бемцентиниб может упоминаться как BGB324 или R428.

Другие варианты реализации

В некоторых других вариантах реализации ингибитор AXL выбран из группы, состоящей из:

- Дуберматиниба (номер CAS 1341200-45-0; UNII 14D65TV20J);
- Гилтеритиниба (номер CAS 1254053-43-4; UNII 66D92MGC8M);
- Кабозантиниба (номер CAS 849217-68-1; UNII 1C39JW444G);
- SGI7079 (номер CAS 1239875-86-5);
- Мерестиниба (номер CAS 1206799-15-6; UNII 5OGS5K699E);
- Амуватиниба (номер CAS 850879-09-3; UNII SO9S6QZB4R);
- Босутиниба (номер CAS 380843-75-4; UNII 5018V4AEZ0);
- Глезатиниба (номер CAS 936694-12-1; UNII 7Q29OXD98N) и
- Форетиниба (номер CAS 849217-64-7; UNII 81FH7VK1C4).
- TP0903 (номер CAS 1341200-45-0).

В некоторых других вариантах реализации ингибитор AXL представляет собой ингибитор AXL, описанный в любом из следующих источников: WO2008/083367, WO2010/083465 и WO2012/028332 (содержание каждого из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки).

Определения

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

«Амино» относится к радикалу $-\text{NH}_2$.

«Карбокси» относится к радикалу $\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

«Циано» относится к радикалу $-\text{CN}$.

«Нитро» относится к радикалу $-\text{NO}_2$.

5 «Окса» относится к радикалу $-\text{O}-$.

«Оксо» относится к $=\text{O}$ радикалу.

«Тиоксо» относится к радикалу $=\text{S}$.

«Алкил» относится к радикалу прямой или разветвленной углеводородной цепи, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему
10 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, метилу, этилу, *n*-пропилу, 1-метилэтилу (изопропилу), *n*-бутилу, *n*-пентилу, 1,1-диметилэтилу (*трет*-бутилу), 3-метилгексилу, 2-метилгексилу и тому подобное. Для
15 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 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, тиоксо,
20 триметилсиланила, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{20}$ (где *t* равен 1 или 2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$ (где *p* равен 0, 1 или 2) и $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкилалкила, необязательно замещенного арила,
25 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.

30 «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
35 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 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, оксо, тиоксо,
40 триметилсиланила, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{20}$ (где *t* равен 1 или 2), $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{20}$ (где *p* равен 0, 1 или 2) и $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$, 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 этилилу, пропилилу, бутилилу, пентилилу и гексилилу.

«Необязательно замещенный алкинил» относится к алкинильному радикалу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными 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 посредством одинарной связи и с радикальной группой посредством 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 заместителями, выбранными 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» относится к алкениленовой цепи, как определено выше, которая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными 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 алкиниленовая 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 тройную связь и содержащей от двух до двенадцати атомов углерода, например, к пропинилу и *n*-бутиниллу. Алкиниленовая цепь соединена с остальной частью молекулы посредством одинарной связи и с радикальной группой посредством двойной связи или посредством одинарной 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 замещенный прямая или разветвленная алкиниленовая цепь» относится к алкиниленовой цепи, как определено выше, которая необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными 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 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.

«Арил» относится к радикалу углеводородной кольцевой системы, содержащему 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 (*m.e.*, 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, феналена и фенантрена.

«Необязательно замещенный арил» относится к арильному радикалу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными 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*-гетероцикпил 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 замещенную 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 $-R_eR_c$, 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 декагидронафтаденил (также называемый декалинилом). 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 слитые, спиро- или мостиковые циклоалкильные радикалы, например, C₁₀ радикалы, такие как адамантанил (мостиковый) и декалинил (конденсированный), и C₇ радикалы, такие как бицикло[3.2.0]гептанил (конденсированный), норборнанил и норборненил (мостиковый), а также замещенные полициклические радикалы, например, замещенные C₇ 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 заместителями, выбранными 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, -R²¹-OR²⁰, -R²¹-OC(O)-R²⁰, -R²¹-N(R²⁰)₂, -R²¹-C(O)R²⁰, -R²¹-C(O)OR²⁰, -R²¹-C(O)N(R²⁰)₂, -R²¹-N(R²⁰)C(O)OR²⁰, -R²¹-N(R²⁰)C(O)R²⁰, -R²¹-N(R²⁰)S(O)₂R²⁰, -R²¹-C(=NR²⁰)

$N(R^{20})_2$, $-R^{21}-S(O)_tOR^{20}$ (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 циклоалкилалкенильного 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-трифторэтилу, 1-фторметил-2-фторэтилу, 3-бром-2-фторпропилу и 1-бромметил-2-бромэтилу.

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

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

«Гетероциклил» 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, гетероциклильный 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 гетероциклильном радикале необязательно могут быть окислены; атом азота необязательно может быть кватернизован; и гетероциклильный радикал может быть частично или полностью насыщен. Примеры мостикового гетероциклила включают, но не ограничиваются ими, азабицикло[2.2.1]гептанил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазабицикло[2.2.2]октанил, диазабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[3.3.1]нонанил, диазабицикло[3.2.2]нонанил и оксазабицикло[2.2.1]гептанил. «Мостиковый *N*-гетероциклил» представляет собой мостиковый гетероциклил, 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 гетероциклильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, 1,4-дiazепанил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, октагидро-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридинил, октагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридинил, октагидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, октагидро-1*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридинил, октагидропирроло[3,4-*c*]пирролил, октагидро-1*H*-пирrido[1,2-*a*]пиразинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил, пиперидинил, 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-*c*]пирролил, октагидропирроло[3,4-*b*]пирролил, декагидропразино[1,2-*a*]азепинил, азепанил, азабицикло[3.2.1]октил и 2,7-дiazаспиро[4,4]нонанил.

«Необязательно замещенный гетероциклил» относится к гетероциклильному радикалу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными 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 необязательно замещенную алкиленовую цепь, как определено выше, и гетероциклильный радикал гетероциклилалкильного радикала представляет собой необязательно замещенный гетероциклильный радикал, как определено выше.

«Гетероциклилалкенил» относится к радикалу формулы $-R_aR_n$, где R_a представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, и R_n 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 необязательно замещенную алкениленовую цепь, как определено выше, и гетероциклильный радикал гетероциклилалкенильного радикала представляет собой необязательно замещенный гетероциклильный радикал, как определено выше.

«Гетероциклилалкинил» относится к радикалу формулы $-R_eR_n$, где R_e представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше, и R_n 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 необязательно замещенную алкиниленовую цепь, как определено выше, и гетероциклильный радикал гетероциклилалкинильного радикала представляет собой необязательно 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 необязательно могут быть окислены, а атом азота необязательно 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 (*m.e.*, мостиковую кольцевую систему). Примеры гетероарильных радикалов

включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, бензимидазол, 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, 5 бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-*d*]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-*a*]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[*d*]пиримидинил, 3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]диоксепинил, циклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинил, такой как 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинил, 10 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]циклопента[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, 15 дигидропиридооксазинил, такой как 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил, дигидропиридотиазинил, 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- 20 *a*]пиридинил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолинил (изохинолил), индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, 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]оксазинил, 7-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, 25 1-фенил-1*H*-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, фенантридинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-*d*]пиримидинил, пиридинил (пиридил), пиридо[3,2-*d*]пиримидинил, пиридо[3,4-*d*]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил (пиридазил), пирролил, пирролопиримидинил, пирролопиридазинил, пирролопиразинил, 2*H*-пиридо[3,2- 30 *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*-циклопента[*b*]пиридинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-пиридо[3,2-*c*]азепинил, 35 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-циклопента[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, 40 тиенопиридазинил, тиенопиразинил и тиофенил (тиенил).

«Необязательно замещенный гетероарил» относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, галогеналкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, 5 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, 10 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*-гетероциклический 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*-гетероарилилу, 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-ила, 6,7-дигидро-5*H*-бензо[2,3]азепино[4,5-с]пиридазин-3-ила, (*Z*)-добензо[*b*,*l*][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-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 заместителями, выбранными 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, -R²¹-OR²⁰, -R²¹-OC(O)-R²⁰, -R²¹-N(R²⁰)₂, -R²¹-C(O)R²⁰, -R²¹-C(O)OR²⁰, -

$R^{21}\text{-C(O)N(R}^{20}\text{)}_2$, $\text{-R}^{21}\text{-N(R}^{20}\text{)C(O)OR}^{20}$, $\text{-R}^{21}\text{-N(R}^{20}\text{)C(O)R}^{20}$, $\text{-R}^{21}\text{-N(R}^{20}\text{)S(O)}_t\text{R}^{20}$ (где t равен 1 или 2), $\text{-R}^{21}\text{-S(O)}_t\text{OR}^{20}$ (где t равен 1 или 2), $\text{-R}^{21}\text{-S(O)}_p\text{R}^{20}$ (где p равен 0, 1 или 2) и $\text{-R}^{21}\text{-S(O)}_t\text{N(R}^{20}\text{)}_2$ (где t равен 1 или 2), где каждый R^{20} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, необязательно замещенного

5 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} совместно общим азотом, к которому они оба присоединены, могут необязательно

10 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 $\text{-R}_b\text{R}_i$, где R_b представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и R_i представляет собой гетероарильный

15 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

20 алкиленовую цепь, как определено выше, и гетероарильный радикал гетероарилалкильного радикала представляет собой необязательно замещенный гетероарильный радикал, как определено выше.

«Гетероарилалкенил» относится к радикалу формулы $\text{-R}_d\text{R}_i$, где R_d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, и R_i представляет собой

25 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

30 алкениленовую цепь, как определено выше, и гетероарильный радикал гетероарилалкенильного радикала представляет собой необязательно замещенный гетероарильный радикал, как определено выше.

«Гетероарилалкинил» относится к радикалу формулы $R_e\text{R}_i$, где R_e представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше, и R_i представляет собой гетероарильный

35 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

40 алкиниленовую цепь, как определено выше, и гетероарильный радикал

гетероарилалкильного радикала представляет собой необязательно замещенный гетероарильный радикал, как определено выше.

«Гидроксильный радикал» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более гидроксильными группами (-OH).

5

Определенным химическим группам, названным в настоящем описании, может предшествовать краткое обозначение, указывающее общее количество атомов углерода, которые находятся в указанной химической группе. Например, C₇-C₁₂ алкил описывает алкильную группу, как определено ниже, содержащую в общей сложности от 7 до 12 атомов углерода, и C₄-C₁₂циклоалкил 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.

10

15

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более центров асимметрии и, таким образом, могут образовываться энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, 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.

20

25

30

«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.

35

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

40

«Атропоизомеры» представляют собой стереоизомеры, образующиеся в результате затрудненного вращения вокруг одиночных связей, где барьер для вращения достаточно

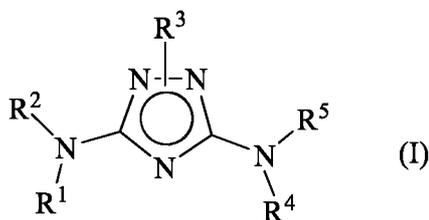
высок, чтобы обеспечить выделение конформеров (Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley & Sons: New York, 1994; Chapter 14). Атропизомерия важна, потому что она вводит элемент хиральности в отсутствие стереогенных атомов.

5 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.

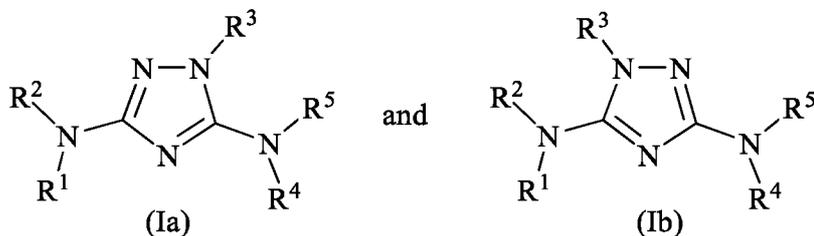
10 Протокол присвоения химических названий и структурные диаграммы, используемые в данном описании, представляют собой модифицированную форму номенклатурной системы IUPAC, в которой соединения формулы (I) названы в данном описании как производные центральной структуры ядра, то есть триазольной структуры. Для сложных химических названий, используемых в настоящем описании, название группы заместителей идет перед группой, к которой она присоединена. Например,

15 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.

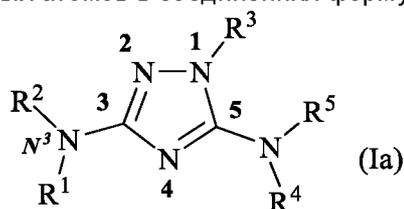
20 Для целей настоящего описания предполагается, что изображение связи, присоединенной заместителем R³ к исходному триазольному фрагменту в формуле (I), как показано ниже:



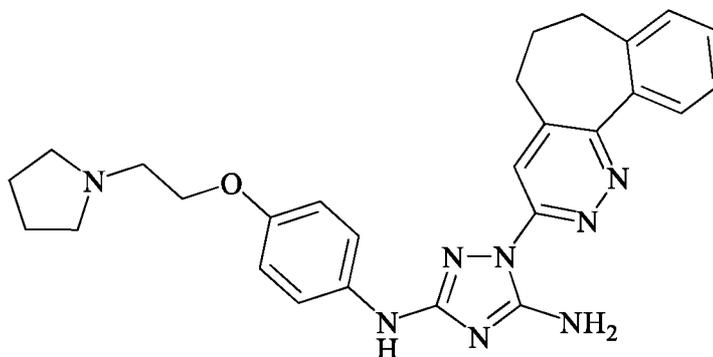
25 включает только два региоизомера, показанных ниже, то есть соединения формулы (Ia) и (Ib):



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



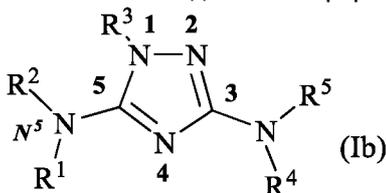
Например, соединение формулы (Ia), где R¹, R⁴ и R⁵ каждый представляет собой водород, R² представляет собой 4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил и R³ представляет собой 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил; т.е. соединение следующей формулы:



5

называется в настоящей заявке как 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-диамин.

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



10

Соединения формулы (Ib) аналогично названы в данной .

Ингибиторы антитела AXL

В некоторых вариантах реализации ингибитор AXL представляет собой антитело.

15 Предпочтительно антитело обладает ингибирующей активностью в отношении AXL. В некоторых случаях антитело ингибирует связывание AXL с лигандом GAS6.

В некоторых вариантах реализации антитело к AXL представляет собой антитело, описанное в любом из следующих источников: WO/2016/097370, WO/2017/220695,
20 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 включено в настоящую заявку посредством ссылки).

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

30 В другом варианте реализации антитело к AXL представляет собой антитело, описанное в международной патентной заявке WO/2016/166296, содержание которой настоящим

включено посредством ссылки, в частности, гуманизированное антитело 1H12, раскрытое в нем.

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

10 В другом варианте реализации антитело к AXL представляет собой антитело, описанное в европейской патентной публикации EP2267454, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

15 В другом варианте реализации антитело к AXL представляет собой антитело, описанное в европейской патентной публикации WO/2009/063965, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, представленное на страницах 31-33.

В другом варианте реализации антитело к AXL представляет собой антитело, описанное в публикации патента США US 2012/0121587 A1, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, представленное на страницах 26-61.

20 В другом варианте реализации антитело к AXL представляет собой антитело, описанное в международной патентной публикации WO/2011/159980, содержание которой настоящим включено посредством ссылки, в частности, антитело YW327.6S2, представленное на Фиг. 2, Фиг. 6 (из 24).

25 В другом варианте реализации антитело к AXL представляет собой антитело, описанное в международной патентной публикации WO/2012/175691, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, представленное на стр. 5.

30 В другом варианте реализации антитело к AXL представляет собой антитело, описанное в международной патентной публикации WO/2012/175692, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, в частности, представленное на страницах 4-5.

35 В другом варианте реализации антитело к AXL представляет собой антитело, описанное в международной патентной публикации WO/2009/062690, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

40 В другом варианте реализации антитело к AXL представляет собой антитело, описанное в международной патентной публикации WO/2010/130751, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, представленное на страницах 1-17 (из 78).

В другом варианте реализации антители к AXL представляет собой антители, описанное в международной патентной публикации WO/2013/064685, содержание которой включено в данное описание посредством ссылки, в частности, антители 1613F12, описанное в настоящей заявке, представленные, например, в примерах 6-8.

5

В другом варианте реализации антители к AXL представляет собой антители, описанное в международной патентной публикации WO/2014/068139, содержание которой включено в данное описание посредством ссылки, в частности, описанные в нем антители 110D7, 1003A2 и 1024G11, представленные, например, в примерах 6-8.

10

В другом варианте реализации антители к AXL представляет собой антители, описанное в международной патентной публикации WO/2016/097370, содержание которой включено в данное описание посредством ссылки, в частности, мышинные антители 10G5 и 10C9, описанные в данную заявку, представленные, например, в примерах 6-8.

15

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

20

При необходимости, антители против AXL может представлять собой химерную или гуманизированную версию антители, описанных выше.

Предпочтительные варианты реализации

Предпочтительно антители к AXL представляет собой антители, описанное в документах 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 которых включено в настоящее описание посредством ссылки), или, при необходимости, химерную или гуманизированную версию этих антители.

30

Более предпочтительно антители к AXL представляет собой антители, 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).

35

Наиболее предпочтительно антители к AXL представляет собой антители, описанное в WO/2017/220695, в частности, гуманизированное антители 10G5, описанное в данной заявке, представленное, например, в Примерах 6-8.

40

В некоторых вариантах реализации антители к AXL содержит 6 CDR, имеющих последовательности, изложенные в настоящей заявке в SEQ ID NO. 1-6.

В некоторых вариантах реализации антитело к AXL содержит 6 CDR, имеющих последовательности, изложенные в настоящей заявке в SEQ ID NO. 7-12.

- 5 В некоторых вариантах реализации антитело к AXL содержит домен VH, имеющий последовательность, изложенную в настоящей заявке, 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.

10 Модуляторы иммунной контрольной точки (ICMS)

В раскрытых способах лечения заболевания, связанного с AXL, ингибиторы иммунной контрольной точки функционируют для модуляции иммунного ответа на заболевание, связанное с AXL. Это может быть достигнуто несколькими способами, такими как повышение активности стимулирующих путей и снижение активности ингибирующих путей.

- 15 Известно, что иммунные ответы на заболевания, связанные с AXL, такие как рак, способны контролировать рост опухоли, а в некоторых случаях приводят к элиминации опухоли. Терапевтическое нацеливание на регуляторы опухолевого иммунитета привело к разработке успешных иммунотерапевтических подходов к лечению рака – например, агентов, блокирующих активность негативных регуляторов Т-клеточного иммунитета, таких как антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) и рецептор запрограммированной смерти-1 (PD-1).

- 25 В некоторых вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может представлять собой ингибитор иммунной контрольной точки (ICI). Например, агент, который действует на Т-клеточные коингибирующие рецепторы, такие как CTLA-4, PD-1, PD-L1, BTLA, TIM-3, VISTA, LAG-3 и TIGIT.

- 30 В некоторых вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может представлять собой костимулирующий агонист Т-клеток. Например, агонист костимулирующего рецептора Т-клеток, такого как CD28, ICOS, 4-1BB, OX40, GITR, CD27, TWEAKR, HVEM и TIM-1.

- 35 В некоторых вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки (ICM) может действовать на костимулирующие рецепторы дендритных клеток, такие как CD40 и 4-1BB.

- 40 В некоторых вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки может представлять собой антитело, модулирующее иммунные контрольные точки. В некоторых вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки может быть выбран из группы, состоящей из: антител к CTLA-4, антител к PD-1, антител к PD-L1, антител к 4-

1BB, антител к OX-40, антител к GITR, антител к CD27, антител к CD28, антител к CD40, антител к LAG3, антител к ICOS, антител к TWEAKR, антител к HVEM, антител к TIM-1, антител к TIM-3, антител к VISTA и антител к TIGIT.

- 5 В некоторых предпочтительных вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки может быть выбран из группы, состоящей из: антител к PD-1, антител к PD-L1, антител к CTLA-4, антител к 4-1BB, антител к OX-40, антител к GITR, антител к CD27, антител к CD40 и антител к LAG3. В некоторых особенно предпочтительных вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки может быть выбран из группы, состоящей из антител к PD-1, антител к PD-L1 и антител к CTLA-4. В некоторых наиболее предпочтительных вариантах реализации модулятор иммунной контрольной точки может представлять собой антитело к PD-1.

- 15 Примеры ICM, подходящих для применения в способах, описанных в настоящей заявке, включают ипилимумаб, тремелидумаб, пембролизумаб, ниволумаб и урелумаб, а также те, которые могут быть идентифицированы по идентификаторам потенциальных лекарственных средств AMP-514/MEDI0680 (MedImmune/AstraZeneca), MPDL3280A (Genentech/Roche), MEDI4736 (MedImmune/AstraZeneca), MSB0010718C (EMD Serono), BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), PF-05082566 (Pfizer), MEDI6469
- 20 (MedImmune/AstraZeneca), MEDI6383 (rOX40L; MedImmune / AstraZeneca), MOXR0916 (Genentech/Roche), TRX518 (Tolerx), CDX-1127 (Celldex), CP-870,893 (Genentech/Roche) и BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) (предпочтительно ипилимумаб, тремелидумаб, пембролизумаб и ниволумаб).

- 25 В некоторых вариантах реализации антитело к GITR или агонист GITR выбраны из MEDI1873, TRX518, GWN323, MK-1248, MK 4166, BMS-986156 и INCAGN1876.

- В некоторых вариантах реализации антитело к OX40 или агонист OX40 выбраны из MEDI0562, MEDI6383, MOXR0916, RG7888, OX40mAb24, INCAGN1949, GSK3174998 и PF-04518600.
- 30

- В некоторых предпочтительных вариантах реализации раскрытых способов могут быть введены два или более модуляторов иммунной контрольной точки. Результаты показали, что улучшенный синергический эффект может быть получен при применении по меньшей мере двух различных модуляторов (активности) иммунной контрольной точки, в частности, когда такие модуляторы (активности) иммунной контрольной точки действуют на различные подтипы клеточных рецепторов. Например, комбинация по меньшей мере одного ингибитора иммунной контрольной точки и по меньшей мере одного агониста костимулирующего рецептора Т-клеток или агониста костимулирующего рецептора дендритных клеток.
- 40

Предпочтительно по меньшей мере один из двух или более модуляторов (активности) иммунной контрольной точки представляет собой антитело к CTLA-4, антитело к PD-1 или антитело к PD-L1. В частности, было доказано, что комбинация антитела к CTLA-4 и антитела к PD-1 является особенно эффективной.

5

В некоторых предпочтительных вариантах реализации два или более модуляторов (активности) иммунной контрольной точки могут включать: (i) ингибитор иммунной контрольной точки и (ii) агонист костимулирующего рецептора Т-клеток или агонист костимулирующего рецептора дендритных клеток. В некоторых вариантах реализации два или более модуляторов (активности) иммунной контрольной точки могут включать: (i) антитело к CTLA-4 и/или (ii) либо антитело к PD-1, либо антитела к PD-L1.

10

В некоторых предпочтительных вариантах реализации антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб или тремелиумаб.

15

В некоторых предпочтительных вариантах реализации антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб, ниволумаб, спартализумаб, камрелизумаб, пидилизумаб или цемиплимаб. Предпочтительно антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб или ниволумаб.

20

В некоторых вариантах реализации антитело к PDL1 представляет собой атезолизумаб (номер CAS 1380723-44-3), авелумаб (номер CAS 1537032-82-8) или дурвалумаб (номер CAS 1428935-60-7).

25

В некоторых вариантах реализации два или более модуляторов (активности) иммунной контрольной точки могут быть введены одновременно. В других вариантах реализации два или более модуляторов (активности) иммунной контрольной точки могут быть введены отдельно и / или последовательно в любом порядке.

30

В некоторых предпочтительных вариантах реализации два или более модуляторов (активности) иммунной контрольной точки могут представлять собой ипилимумаб и пембролизумаб.

Химиотерапевтические агенты

35

Раскрытые способы лечения заболевания, связанного с AXL, могут включать лечение комбинацией ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента. В раскрытых способах лечения заболевания, связанного с AXL, химиотерапевтический агент может представлять собой любое химическое соединение, подходящее для применения для лечения рака, независимо от механизма действия. Классы химиотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими: алкилирующие агенты, антиметаболиты, алкалоиды растений - веретенные яды,

40

цитотоксические/противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, антитела, фотосенсибилизаторы и ингибиторы киназ. Химиотерапевтические агенты включают соединения, применяемые в «нацеленной терапии» и традиционной химиотерапии.

- 5 В раскрытых способах лечения заболевания, связанного с AXL, химиотерапевтические агенты действуют таким образом, чтобы вызывать гибель раковых клеток (например, локализованную гибель опухолевых клеток), высвобождение опухолевых антигенов и последующий иммунный ответ. Без ограничения какой-либо теорией, авторы полагают, что химиотерапевтический агент индуцирует гибель клеток (апоптоз) и высвобождение
- 10 опухолевых антигенов, активируя высвобождение IFN и приводя к высвобождению IFN типа I, которые, в свою очередь, активируют AXL. Активная AXL подавляет ответ IFN и ингибирует иммунный ответ. Таким образом, ингибирование AXL предотвращает ингибирование иммунного ответа и, в свою очередь, усиливает действие ICM. Соответственно, химиотерапевтический агент может представлять собой
- 15 химиотерапевтический агент, который индуцирует иммуногенную гибель раковых клеток.

Примеры химиотерапевтических агентов, которые могут быть применены в раскрытых способах, включают: леналидомид (REVLIMID®, Celgene), вориностат (ZOLINZA®, Merck), панобиностат (FARYDAK®, Novartis), моцетиностат (MGCD0103), эверолимус

20 (ZORTRESS®, CERTICAN®, Novartis), бендамустин (TREAKISYM®, RIBOMUSTIN®, LEVACT®, TREANDA®, Mundipharma International), эрлотиниб (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), доцетаксел (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-ФУ (фторурацил, 5-фторурацил, номер CAS 51-21-8), гемцитабин (GEMZAR®, Lilly), PD-0325901 (номер CAS 391210-10-9, Pfizer), цисплатин (цис-диамин, дихлорплатина (II), номер CAS 15663-27-1), карбоплатин

25 (номер CAS 41575-94-4), паклитаксел (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), темозоломид (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабицикло[4.3.0]нона-2,7,9-триен-9-карбоксамид, номер CAS 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), тамоксифен ((Z)-2-[4-(1,2-дифенилбут-1-енил)фенокси]-N,N-диметилэтанамин, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) и доксорубицин

30 (ADRIAMYCIN®), Akti-1/2, HPPD и рапамицин.

Другие примеры химиотерапевтических агентов включают: оксалиплатин (ELOXATIN®, Sanofi), бортезомиб (VELCADE®, Millennium Pharm.), сутент (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), летрозол (FEMARA®, Novartis), иматиниба мезилат (GLEEVEC®, Novartis), XL-518

35 (ингибитор Mek, Exelixis, WO 2007/044515), ARRY-886 (Mek inhibitor, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (ингибитор PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (ингибитор PI3K, Novartis), XL-147 (ингибитор PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), фулвестрант (FASLODEX®, AstraZeneca), лейковорин (фолиниевая кислота), рапамицин (сиролимус, RAPAMUNE®, Wyeth), лапатиниб (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline),

40 лонафарниб (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough), сорафениб (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), гефитиниб (IRESSA®, AstraZeneca), иринотекан (CAMPTOSAR®, СРТ-

11, Pfizer), типифарниб (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (без крематора), составы наночастиц паклитаксела, сконструированных с помощью альбумина (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), вандетаниб (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), хлорамбуцил, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), темсиролимус (TORISEL®, Wyeth), пазопаниб (GlaxoSmithKline), канфосфамид (TELCYTA®, Telik), тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®, NEOSAR®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импсульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метилмеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилендиофосфорамида и

10 триметилломеламин; ацетогенины (в частности, буллатацин и буллатацинон); камптотецин (включая синтетический аналог топотекан); бриостатин; каллистатин; CC-1065 (включая его синтетические аналоги адозелезин, карзелезин и бизелезин); криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин (включая синтетические аналоги, KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин; панкреатистатин;

15 саркодиктин; спонгистатин; производные азотистого иприта, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамидина оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трифосфамид, урациловый иприт; производные нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как эндииновые

20 антибиотики (например, калихеамицин, калихеамицин гамма1I, калихеамицин омега1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); динемидин, динемидин А; бисфосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также хромофор неокарциностаина и родственные хромофоры хромопротеинов - эндиинового антибиотиков), аклациномицины, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карубицин, карминомицин,

25 карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, неморубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин,

30 квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, циностаин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин,

35 кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепитиостан, тестолактон; антагонисты гормонов адренальной системы, такие как аминоклутетимид, митотан, трилостан; наполнитель фолиевой кислоты, такой как фолиевая кислота; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновая кислота; энилурацил;

40 амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демекольцин; диазиквон; эфлорнитин; ацетат эллиптиния; эпотилон; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина;

лентинан; лонидамин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK®-полисахаридный комплекс (JHS Natural Products, Eugene, OR); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий;

5 тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; трихотецены (в частности, токсин Т-2, верракурин А, роридин А и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ara-C»); циклофосфамид; тиотепа; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид;

10 митоксантрон; винкристин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; капецитабин (XELODA®, Roche); ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифформетилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из перечисленных выше.

15 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых при лечении рака анального канала, включают: гардасил, гардасил 9, нонавалентную рекомбинантную вакцину против вируса папилломы человека (HPV), квадριвалентную рекомбинантную вакцину против вируса папилломы человека (HPV).

20 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения рака мочевого пузыря, включают: атезолизумаб, авелумаб, Балверса (эрдафитиниб), Бавенсио (авелумаб), цисплатин, доксорубицина гидрохлорид, дурвалумаб, эрдафитиниб, Имфинзи (дурвалумаб), Китруда (пембролизумаб), ниволумаб, Опдиво (ниволумаб),

25 пембролизумаб, Тецентрик (атезолизумаб), Тиотепа, валрубицин и Валстар (валрубицин).

Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения рака кости, включают: Космеген (дактиномицин), дактиномицин, деносумаб, доксорубицина гидрохлорид, метотрексат, Трексалл (метотрексат) и Эксджива (деносумаб).

30 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения опухолей головного мозга, включают: Афинитор (эверолимус), Афинитор Дисперз (эверолимус), Авастин (бевацизумаб), бевацизумаб, БИКНУ (кармустин), кармустин, кармустин имплантат, эверолимус, Глиадел Вафер (кармустин имплантат), ломустин, Mvasi (бевацизумаб),

35 Темодар (темозоломид) и темозоломид.

Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения рака молочной железы, включают: абемациклиб, Абраксан (состав, содержащий наночастицы паклитаксела, стабилизированные альбумином), адо-трастузумаб эмтанзин, Афинитор (эверолимус), Афинитор Дисперз (эверолимус), альпелизиб, анастрозол, Аредия (памидронат динатрия), Аримидекс (анастрозол), Аромазин (эксеместан), атезолизумаб,

40

- капецитабин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубицина гидрохлорид, Элленс (эпирубицина гидрохлорид), Энхерту (фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі), эпирубицина гидрохлорид, эрибулина мезилат, эверолимус, эксеместан, 5-ФУ (фторурацил для инъекций), фам-трастузумаб дерукстекан-пхкі, Фарестон (торемифен), Фазлодекс (фулвестрант), Фемара (летрозол), фторурацил для инъекций, фулвестрант, гемцитабина гидрохлорид, Гемзар (гемцитабина гидрохлорид), гозерелина ацетат, Халавен (эрибулина мезилат), Герцептин Hylecta (трастузумаб и Гиалуронидаза-оуск), Герцептин (трастузумаб), Ибранс (палбоциклиб), Иксабепилон, Икземпра (Иксабепилон), Кадсила (адо-трастузумаб эмтансин), Кискали (рибоциклиб), лапатиниба дитозилат, летрозол, Линпарза (олапариб), мегестрола ацетат, метотрексат, нератиниба малеат, Нерлинкс (нератиниба малеат), олапариб, паклитаксел, состав, содержащий наночастицы паклитаксела, стабилизированные альбумином, палбоциклиб, памидронат натрия, Перьета (пертузумаб), пертузумаб, Пикрэй (алпелисиб), рибоциклиб, талазопариба тозилат, Талзенна (талазопариба тозилат), тамоксифена цитрат, Таксол (паклитаксел), Таксотер (доцетаксел), Тецентрик (атезолизумаб), тиотепа, торемифен, трастузумаб, трастузумаб и гиалуронидаза-оуск, Трексалл (метотрексат), Тайкерб (лапатиниба дитозилат), Верзенио (абемациклиб), винбластин сульфат, Кселода (капецитабин) и Золадекс (гозерелина ацетат).
- 20 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения рака шейки матки, включают: Авастин (бевацизумаб), бевацизумаб, блеомицина сульфат, Гикамтин (топотекана гидрохлорид), Китруда (пембролизумаб), Mvasi (бевацизумаб), пембролизумаб, топотекана гидрохлорид.
- 25 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения рака толстой кишки и прямой кишки, включают: Авастин (бевацизумаб), Бевацизумаб, Камптозар (иринотекана гидрохлорид), капецитабин, цетуксимаб, Цирамза (рамуцирумаб), Элоксатин (оксалиплатин), Эрбитукс (цетуксимаб), 5-ФУ (фторурацил для инъекций), фторурацил для инъекций, ипилимумаб, иринотекана гидрохлорид, Китруда (пембролизумаб), лейковорин кальция, Лонсурф (трифлуридин и типирацила гидрохлорид), Mvasi (бевацизумаб), ниволумаб, Опдиво (ниволумаб), оксалиплатин, панитумумаб, пембролизумаб, рамуцирумаб, регорафениб, Стиварга (регорафениб), трифлуридин и типирацила гидрохлорид, Вектибикс (панитумумаб), Кселода (капецитабин), Ервой (ипилимумаб), Залтрап (зив-афлиберцепт), зив-афлиберцепт.
- 35 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения рака яичников, фаллопиевой трубы или первичного перитонеального рака, включают: Алкеран (мелфалан), Авастин (бевацизумаб), бевацизумаб, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, Доксил (доксорубицина гидрохлорид липосомальный), доксорубицина гидрохлорид липосомальный, гемцитабина гидрохлорид, Гемзар (гемцитабина гидрохлорид), Гикамтин (топотекана гидрохлорид), Линпарза
- 40

(олапариб), мелфалан, нирапариба тозилат моногидрат, олапариб, паклитаксел, Рубрака (рукапариба камзилат), рукапариба камзилат, Таксол (паклитаксел), Тиотепа, топотекана гидрохлорид, Зеджула (нирапариба тозилат моногидрат).

5 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения немелкоклеточного рака легкого, включают: Абраксан (состав, содержащий наночастицы паклитаксела, стабилизированные альбумином), афатиниба дималеат, Афинитор (эверолимус), Афинитор Дисперз (эверолимус), Алеценза (алектиниб), алектиниб, Алимта (пеметрексед династрия), Алунбриг (бригатиниб), атезолизумаб, Авастин (бевацизумаб), бевацизумаб, 10 бригаиниб, карбоплатин, церитиниб, кризотиниб, Цирамза (рамуцирумаб), дабрафениба мезилат, дакомитиниб, доцетаксел, доксорубицина гидрохлорид, дурвалумаб, энтректиниб, эрлотиниба гидрохлорид, эверолимус, гефитиниб, Гилотриф (афатиниба дималеат), гемцитабина гидрохлорид, Гемзар (гемцитабина гидрохлорид), Имфинзи (дурвалумаб), Иресса (гефитиниб), Китруда (пембролизумаб), Лорбрена (лорлатиниб), 15 лорлатиниб, мехлорэтамина гидрохлорид, Мекинист (траметиниб), метотрексат, Мустарген (мехлорэтамина гидрохлорид), Mvasi (бевацизумаб), Навелбин (винорелбина тартрат), нецитумумаб, ниволумаб, Опдиво (ниволумаб), осимертиниба мезилат, паклитаксел, состав, содержащий наночастицы паклитаксела, стабилизированные альбумином, Параплат (карбоплатин), Параплатин (карбоплатин), пембролизумаб, 20 пеметрексед династрия, Портразза (нецитумумаб), рамуцирумаб, Розлитрек (энтректиниб), Тафинлар (дабрафениба мезилат), Тагриссо (осимертиниба мезилат), Тарцева (эрлотиниба гидрохлорид), Таксол (паклитаксел), Таксотер (доцетаксел), Тецентрик (атезолизумаб), траметиниб, Трексалл (метотрексат), Визимпро (дакомитиниб), винорелбина тартрат, Ксалкори (кризотиниб), Зикадия (церитиниб).

25 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения мелкоклеточного рака легкого, включают: Афинитор (эверолимус), атезолизумаб, доксорубицина гидрохлорид, Этопозифос (этопозид фосфат), этопозид, этопозид фосфат, эверолимус, Гикамтин (топотекана гидрохлорид), Китруда (пембролизумаб), мехлорэтамина гидрохлорид, метотрексат, Мустарген (мехлорэтамина гидрохлорид), ниволумаб, Опдиво (ниволумаб), пембролизумаб, Тецентрик (атезолизумаб), топотекана гидрохлорид, 30 Трексалл (метотрексат).

35 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения меланомы, включают: алдеслейкин, биниметиниб, Брафтови (энкорафениб), кобиметиниб, Котеллик (кобиметиниб), дабрафениба мезилат, дакарбазин, энкорафениб, IL-2 (алдеслейкин), Имлиджик (талимоген лагерпарепвек), Интерлейкин-2 (алдеслейкин), Интрон А (рекомбинантный интерферон альфа-2b), ипилимумаб, Китруда (пембролизумаб), Мекинист (траметиниб), Мектови (биниметиниб), ниволумаб, Опдиво (ниволумаб), 40 пегинтерферон альфа-2b, ПЭГ-интрон (пегинтерферон альфа-2b), пембролизумаб, Пролейкин (алдеслейкин), рекомбинантный интерферон альфа-2b, Силатрон

(пегинтерферон альфа-2b), Тафинлар (дабрафениба мезилат), талимоген лагерпарепвек, траметиниб, вемурафениб, Ервой (ипилимумаб), Зелбораф (вемурафениб).

5 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения мезотелиомы, включают: Алимта (пеметрексед динатрия) и пеметрексед динатрия.

10 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения ОМЛ, включают: триоксид мышьяка, Церубидин (даунорубицина гидрохлорид), циклофосфамид, цитарабин, даунорубицина гидрохлорид, даунорубицина гидрохлорид и цитарабин
 15 липосомальный, Дауризм (гласдегиба малеат), дексаметазон, доксорубицина гидрохлорид, энаседениба мезилат, гемтузумаб озогамин, гилтеритиниба фумарат, гласдегиба малеат, Идамицин PFS (идарубицина гидрохлорид), идарубицина гидрохлорид, Айдхифа (энаседениба мезилат), ивосидениб, мидостаурин, митоксантрона гидрохлорид, Милотарг (гемтузумаб озогамин), Рубидомицин (даунорубицина
 20 гидрохлорид), Райдапт (мидостаурин), Таблоид (тиогуанин), тиогуанин, Тибсово (ивосидениб), Тризенокс (триоксид мышьяка), Венклекста (венетоклакс), венетоклакс, винкристина сульфат, Виксеос (даунорубицина гидрохлорид и цитарабин липосомальный) и Ксоспата (гилтеритиниба фумарат).

20 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения рака поджелудочной железы, включают: Абраксан (состав, содержащий наночастицы паклитаксела, стабилизированные альбумином), Афинитор (эверолимус), эрлотиниба гидрохлорид, эверолимус, 5-ФУ (фторурацил для инъекций), фторурацил для инъекций, гемцитабина гидрохлорид, Гемзар (гемцитабина гидрохлорид), иринотекана гидрохлорид
 25 липосомальный, Линпарза (олапариб), митомицин С, олапариб, Онивайд (иринотекана гидрохлорид липосомальный), состав, содержащий наночастицы паклитаксела, стабилизированные альбумином, сунитиниба малат, Сутент (сунитиниба малат) и Тарцева (эрлотиниба гидрохлорид).

30 Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения рака почки, включают: Афинитор (эверолимус), Афинитор Дисперз (эверолимус), алдеслейкин, Авастин (бевацизумаб), авелумаб, акситиниб, Бавенсио (авелумаб), Бевацизумаб, Кабометикс (кабозантиниба S-малат), кабозантиниба S-малат, эверолимус, IL-2 (Алдеслейкин), Инлита (Акситиниб), Интерлейкин-2 (алдеслейкин), ипилимумаб, Китруда
 35 (пембролизумаб), ленватиниба мезилат, Ленвима (ленватиниба мезилат), Mvasi (бевацизумаб), Нексавар (сорафениба тозилат), ниволумаб, Опдиво (ниволумаб), пазопаниба гидрохлорид, пембролизумаб, Пролейкин (алдеслейкин), сорафениба тозилат, сунитиниба малат, Сутент (сунитиниба малат), темсиролимус, Торизел (темсиролимус), Вотриент (пазопаниба гидрохлорид) и Ервой (ипилимумаб).

40

Примеры химиотерапевтических агентов, применяемых для лечения солидных опухолей в любой части организма, включают: энтректиниб, Китруда (пембролизумаб), ларотректиниба сульфат, Розлитрек (энтректиниб) и Витракви (ларотректиниба сульфат).

- 5 Комбинированные методы терапии также включены в определение термина «химиотерапевтический агент», используемого в настоящей заявке. Примеры комбинированной терапии химиотерапевтическими агентами включают: гемцитабин-цисплатин, MVAC (метотрексат, винбластин сульфат, доксорубицина гидрохлорид, 10 циклофосфамид), PCV (прокарбазин гидрохлорид, ломустин, винкристина сульфат), AC (доксорубицина гидрохлорид, циклофосфамид), AC-T (доксорубицина гидрохлорид, циклофосфамид, паклитаксел), CAF (циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид, фторурацил), CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил), FEC (фторурацил, 15 эпирубицина гидрохлорид, циклофосфамид), TAC (доцетаксел, доксорубицина гидрохлорид, циклофосфамид), CAPOX (капецитабин, оксалиплатин), FOLFIRI (лейковорин кальция, фторурацил, иринотекана гидрохлорид), FOLFIRI-бевацизумаб, FOLFIRI-цетуксимаб, FOLFOX (лейковорин кальция, фторурацил, оксалиплатин), FU-LV (фторурацил, лейковорин кальция), XELIRI (капецитабин, иринотекана гидрохлорид), XELOX (капецитабин, оксалиплатин), TPF (доцетаксел, циклофосфамид, фторурацил), ABVD (доксорубицина гидрохлорид, блеомицин, винбластин сульфат, дакарбазин), ABVE (доксорубицина гидрохлорид, блеомицин, винкристина сульфат, этопозида фосфат), 20 ABVE-PC (доксорубицина гидрохлорид, блеомицин, винкристина сульфат, этопозида фосфат, преднизон, циклофосфамид), BEACOPP (блеомицин, этопозида фосфат, доксорубицина гидрохлорид, циклофосфамид, винкристина сульфат, прокарбазин гидрохлорид, преднизон), COPDAC (циклофосфамид, винкристина сульфат, преднизон, дакарбазин), COPP (циклофосфамид, винкристина сульфат, прокарбазин гидрохлорид, преднизон), COPP-ABV (циклофосфамид, винкристина сульфат, прокарбазин гидрохлорид, преднизон, доксорубицина гидрохлорид, блеомицин, винбластин сульфат), ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозида фосфат), MOPP (мехлорэтамид гидрохлорид, винкристина сульфат, прокарбазин гидрохлорид, преднизон), OEPA (винкристина сульфат, этопозида фосфат, преднизон, доксорубицина гидрохлорид), OPPA (винкристина сульфат, прокарбазин гидрохлорид, преднизон, доксорубицина гидрохлорид), STANFORD V (мехлорэтамид гидрохлорид, доксорубицина гидрохлорид, винбластин сульфат, винкристина сульфат, блеомицин, этопозида фосфат, преднизон), VAMP (винкристина сульфат, доксорубицина гидрохлорид, метотрексат, преднизон), hyper-CVAD (циклофосфамид, винкристина сульфат, доксорубицина гидрохлорид, дексаметазон), ADE (цитарабин, даунорубицина гидрохлорид, этопозида фосфат), хлорамбуцил-преднизон, CVP (циклофосфамид, винкристина сульфат, преднизон), карбоплатин-таксол, PAD (бортезомиб, доксорубицина гидрохлорид, дексаметазон), BuMel (бусульфид, мелфалан гидрохлорид), SEM (карбоплатин, этопозида фосфат, мелфалан гидрохлорид), CNP (доксорубицин, преднизон, циклофосфамид), CNOP (доксорубицин, преднизон, циклофосфамид, винкристин), EPOCH (этопозида фосфат, преднизон, винкристина

сульфат, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид) ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозида фосфат) R-CHOP (ритуксимаб, доксорубицин, преднизон, циклофосфамид, винкристин), R-CVP (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристина сульфат, преднизон) R-EPOCH (ритуксимаб, этопозида фосфат, преднизон, винкристина сульфат, циклофосфамид, доксорубицина гидрохлорид), R-ICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозида фосфат), BEP (блеомицин, этопозида фосфат, цисплатин), JEB (карбоплатин, этопозида фосфат, блеомицин), PEV (цисплатин, этопозида фосфат, блеомицин) VAC (винкристина сульфат, дактиномицин, циклофосфамид), VeIP (винбластина сульфат, ифосфамид, цисплатин), карбоплатин/доксил, карбоплатин/гемцитабин, карбоплатин/топотекан, Таксол/Авастин, FOLFIRINOX (лейковорин кальция, фторурацил, иринотекана гидрохлорид, оксалиплатин), гемцитабин-цисплатин, гемцитабин оксалиплатин, OFF (оксалиплатин, фторурацил, лейковорин кальция), CEV (карбоплатин, этопозида фосфат, винкристина сульфат) и VIP (этопозид, ифосфамид, цисплатин).

15 Также в определение «химиотерапевтического агента» включены: (i) антигормональные агенты, которые обеспечивают регулирование или ингибирование действия гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (SERM), включая, например, тамоксифен (включая NOLVADEX®; тамоксифена цитрат), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и FARESTON® (торемифина цитрат); (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, регулирующую выработку эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоглутетимид, MEGASE® (мегестрола ацетат), AROMASIN® (эксеместан; Pfizer), форместан, фадрозол, RIVISOR® (ворозол), FEMARA® (летрозол; Novartis) и ARIMIDEX® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (1,3-диоксолановый нуклеозидный аналог цитозина); (iv) ингибиторы протеинкиназы, такие как ингибиторы MEK (WO 2007/044515); (v) ингибиторы липидкиназы; (vi) антисмысловые олигонуклеотиды, в частности, те, которые ингибируют экспрессию генов в сигнальных путях, вовлеченных в aberrантную пролиферацию клеток, например, PKC-альфа, Raf и H-Ras, такие как облимержен (GENA SENSE®, Genta Inc.); (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, ANGIOZYME®) и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN® и VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; ингибиторы топоизомеразы 1, такие как LURTOTECAN®; ABARELIX® mRH; (ix) антиангиогенные агенты, такие как бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из перечисленных выше.

40 В определение «химиотерапевтического агента» также включены терапевтические антитела, такие как алемтузумаб (Кэмпас), бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech); цетуксимаб (ERBITUX®, Imclone); панитумумаб (VECTIBIX®, Amgen), ритуксимаб

(RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), офатумумаб (ARZERRA®, GSK), пертузумаб (PERJETATM, OMNITARG™, 2C4, Genentech), трастузумаб (HERCEPTIN®, Genentech), тозитумомаб (Бекссар, Corixia), MDX-060 (Medarex).

- 5 Также в определение термина «химиотерапевтический агент» включены конъюгаты антитело-лекарственное средство, в частности, конъюгаты антитело к AXL-лекарственное средство. Например, гемтузумаб озогамин (MYLOTARG®, Wyeth), энапотамаб ведотин (HuMax®-AXL-ADC, Genmab), CAB-AXL-ADC (BioAtla).
- 10 Гуманизированные моноклональные антитела с терапевтическим потенциалом в качестве химиотерапевтических агентов в комбинации с конъюгатами согласно настоящему изобретению включают: алемтузумаб, аполизумаб, аселизумаб, атлизумаб, бапинеизумаб, бевацизумаб, биватузумаб мертанзин, кантузумаб мертанзин, цеделизумаб, цертолизумаб пегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклизумаб,
- 15 экулизумаб, эфализумаб, эпратузумаб, эрлизумаб, фелвизумаб, фонтолизумаб, гемтузумаб озогамин, инотузумаб озогамин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб, мотавизумаб, мотовизумаб, натализумаб, нимотузумаб, ноловизумаб, нумавизумаб, окрелизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселизумаб, раливизумаб, ранибизумаб,
- 20 ресливизумаб, реслизумаб, резивизумаб, ровелизумаб, руплизумаб, сибротузумаб, сиплизумаб, сонтузумаб, такатузумаб тетраксетан, тадоцизумаб, тализумаб, тефибазумаб, тоцилизумаб, торализумаб, трастузумаб, тукотузумаб целмолейкин, тукуситузумаб, умавизумаб, уртоксазумаб и визилизумаб.
- 25 Известно, что некоторые химиотерапевтические агенты влияют на пути, участвующие в иммунном ответе. Например, класс цитотоксических химиотерапевтических агентов, называемых антрациклинами, как известно, индуцирует ответ интерферона типа I, имитирующий иммунный ответ на вирусы, а клинический ответ на терапию антрациклинами коррелирует с сигнатурой гена IFN типа I (Sistigue et al 2014; Zitvogel et al,
- 30 2015). Поскольку AXL служит ключевой контрольной точкой для передачи сигналов интерферона (IFN), стимуляция передачи сигналов IFN в контексте ингибирования AXL может привести к усилению противораковых Т-клеточных ответов при ингибировании иммунной контрольной точки.
- 35 Соответственно, в некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой химиотерапевтический агент, который индуцирует иммунный ответ у субъекта. В некоторых вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой химиотерапевтический агент, который индуцирует ответ интерферона I типа у субъекта.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой антрациклин. В некоторых таких вариантах реализации химиотерапевтический агент может быть выбран из группы, состоящей из даунорубицина, доксорубицина, эпирубицина, идарубицина, митоксантрона и валрубицина. В некоторых особенно предпочтительных вариантах реализации химиотерапевтический агент может представлять собой доксорубицин.

Лучевая терапия

Раскрытые способы лечения заболевания, связанного с AXL, могут включать лечение комбинацией ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и лучевой терапии. В раскрытых способах лечения заболевания, связанного с AXL, термины «радиационная терапия» или «лучевая терапия» могут относиться к медицинскому применению ионизирующего излучения в качестве части терапии рака с целью борьбы со злокачественными клетками или их устранения. Лучевая терапия может быть применена для направленной на излечение, адъювантной или паллиативной терапии. Подходящие типы лучевой терапии включают обычную наружную дистанционную лучевую терапию, стереотаксическую лучевую терапию (например, Axesse, Cyberknife, Gamma Knife, Novalis, Primatom, Synergy, X-Knife, TomoTherapy или Trilogy), лучевую терапию с модулированной интенсивностью, лучевую терапию заряженными частицами (например, протонную терапию), брахитерапию, доставку радиоактивных изотопов, интраоперационную лучевую терапию, Оже-терапию, ротационную терапию с модуляцией объема излучения (VMAT), виртуальное моделирование, 3-мерную конформную лучевую терапию и лучевую терапию с модулированной интенсивностью.

В некоторых вариантах реализации для лучевой терапии применяют высокоэнергетическое излучение для уменьшения размеров опухолей и уничтожения раковых клеток. Излучение может представлять собой, например, рентгеновские лучи, гамма-лучи или заряженные частицы. Способы уничтожения клеток посредством облучения включают повреждение ДНК либо непосредственно, либо путем обеспечения внутри клеток свободных радикалов, которые, в свою очередь, повреждают ДНК.

Излучение может быть доставлено с помощью аппарата, расположенного вне организма (наружная дистанционная лучевая терапия) или может исходить от радиоактивного вещества, помещенного в организм вблизи раковых клеток (внутренняя лучевая терапия, также называемая брахитерапией). В одном из примеров системной лучевой терапии применяют радиоактивные вещества, такие как радиоактивный йод, которые перемещаются в крови с уничтожением раковых клеток.

Предпочтительно лучевая терапия может быть применена в режиме, выполненном с возможностью минимизации любых иммунодепрессивных эффектов облучения.

- Например, данные доклинических исследований указывают на то, что высокие дозы облучения выше 12–18 Гр приводят к ослаблению иммуногенности опухоли (Vanpouille-Vox S., et al., Nat Commun 2017; 8: 15618). Кроме того, известно, что циркулирующие лимфоциты особенно чувствительны к облучению (см. Yovino S., et al., Cancer Invest 2013; 31: 140–144); это указывает на то, что схемы лучевой терапии, направленные на стимулирование противоопухолевого иммунного ответа, должны быть направлены на минимизацию как (1) величины сосудистой сети, подвергаемой воздействию при каждом применении, так и (2) количества воздействий в схеме лечения.
- Дозы облучения можно разделять и вводить последовательно; например, несколько дней подряд до тех пор, пока не будет доставлена общая желаемая доза излучения.

Способы прогнозирования

- Настоящее изобретение основано на обнаружении того, что комбинированная терапия, включающая ингибитор AXL (такой как бемцентиниб, BGB324) и модулятор иммунной контрольной точки (такой как ингибитор PD1 пембролизумаб), эффективна у пациентов с немелкоклеточным раком легкого, включая пациентов с мутациями STK11. Это было неожиданно, учитывая данные литературы о том, что субъекты с мутациями STK11 не поддаются лечению ингибиторами PD1 (см., например, Skoulidis et al, 2018).
- Таким образом, в дополнение к способам отбора субъекта и способам лечения субъекта, описанным в других частях настоящей заявки, в настоящем изобретении также предложен способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению с применением комбинированной терапии, раскрытой в настоящей заявке. Такие способы включают:
- Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: определение:
- i) наличия или отсутствия мутации STK11 и / или ii) уровня активности или экспрессии STK11 у субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта; при этом наличие мутации STK11 и / или измененный уровень активности или экспрессии STK11 указывает на восприимчивость к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM). В некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой сниженную активность или экспрессию STK11.
- Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению с помощью способа лечения согласно настоящему изобретению, включающий: определение: i) наличия или отсутствия мутации STK11; и / или ii) уровня активности или экспрессии STK11 у субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта; при этом наличие мутации STK11 и / или измененный уровень активности или экспрессии STK11 свидетельствует о восприимчивости к лечению с помощью способа лечения согласно настоящему

изобретению. В некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой сниженную активность или экспрессию STK11.

5 Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: определение: i) наличия или отсутствия мутации STK11; ii) наличие или отсутствие мутации STK11IP; iii) уровень активности или экспрессии STK11 у субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта; и / или iv) уровень активности или экспрессии STK11IP у субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта; при этом наличие мутации STK11; 10 наличие мутации STK11IP; измененный уровень активности или экспрессии STK11 и / или повышенный уровень активности или экспрессии STK11IP указывает на восприимчивость к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM).

15 Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии, включающий: определение: i) наличия или отсутствия мутации STK11; ii) наличие или отсутствие мутации STK11IP; iii) уровень активности или экспрессии STK11 у субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта; и / или 20 iv) уровень активности или экспрессии STK11IP у субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта; при этом наличие мутации STK11; наличие мутации STK11IP; измененный уровень активности или экспрессии STK11 и / или повышенный уровень активности или экспрессии STK11IP указывает на восприимчивость к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и 25 химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии. В некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой сниженную активность или экспрессию STK11.

30 Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению с помощью способа лечения согласно настоящему изобретению, включающий: определение: i) наличия или отсутствия мутации STK11; ii) наличие или отсутствие мутации STK11IP; iii) уровень активности или экспрессии STK11 у субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта; и / или iv) уровень активности или экспрессии STK11IP у субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта; при этом наличие мутации STK11; наличие мутации STK11IP; измененный уровень активности или экспрессии STK11 и / или 35 повышенный уровень активности или экспрессии STK11IP указывает на восприимчивость к лечению с помощью способа лечения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации модифицированная активность или экспрессия STK11 представляет собой сниженную активность или экспрессию STK11.

В некоторых вариантах реализации способы прогнозирования согласно настоящему изобретению могут дополнительно включать: определение: i) наличия или отсутствия мутации KRAS и / или ii) уровня активности или экспрессии KRAS у субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта; при этом наличие мутации KRAS и / или
5 повышенный уровень активности или экспрессии KRAS указывает на восприимчивость к лечению.

В некоторых вариантах реализации способы могут дополнительно включать: определение: i) наличия или отсутствия мутации p53 и / или ii) уровня активности или
10 экспрессии p53 у субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта; при этом наличие мутации p53 и / или сниженный уровень активности или экспрессии p53 указывает на восприимчивость к лечению.

В некоторых вариантах реализации способы могут дополнительно включать: определение
15 уровня активности или экспрессии AXL у субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта; при этом повышенный уровень активности или экспрессии AXL указывает на восприимчивость к лечению.

Раскрытые способы прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению с
20 применением комбинированной терапии согласно настоящему изобретению могут включать тестирование субъектов в способе отбора субъекта для лечения, как подробно описано в других частях настоящей заявки. Субъекты, для которых определено, что они восприимчивы к лечению, могут впоследствии подлежать лечению с помощью способа
лечения согласно настоящему изобретению.

25

Композиции, применение и наборы

В дополнение к способам отбора субъекта для лечения и способам лечения заболевания, связанного с AXL, подробно описанным выше, в настоящем изобретении предложены агенты и реагенты, а также композиции и наборы, содержащие эти агенты и реагенты, для
30 применения в раскрытых способах.

Соответственно, в настоящем изобретении предложены ингибитор AXL, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтический агент для применения в способе лечения согласно настоящему изобретению. Также предложены: ингибитор AXL
35 для применения в способе лечения согласно настоящему изобретению; модулятор иммунной контрольной точки (ICM) для применения в способе лечения согласно настоящему изобретению; химиотерапевтический агент для применения в способе лечения согласно настоящему изобретению; ингибитор AXL и модулятор иммунной контрольной точки (ICM) для применения в способе лечения согласно настоящему
40 изобретению; ингибитор AXL и химиотерапевтический агент для применения в способе лечения согласно настоящему изобретению; а также модулятор иммунной контрольной

точки (ICM) и химиотерапевтический агент для применения в способе лечения согласно настоящему изобретению.

Таким образом, в настоящем изобретении предложены ингибитор AXL, модулятор
5 иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтический агент для применения в
способе лечения согласно настоящему изобретению. Также предложены: ингибитор AXL
для применения в способе лечения согласно настоящему изобретению; модулятор
иммунной контрольной точки (ICM) для применения в способе лечения согласно
10 настоящему изобретению; химиотерапевтический агент для применения в способе
лечения согласно настоящему изобретению; ингибитор AXL и модулятор иммунной
контрольной точки (ICM) для применения в способе лечения согласно настоящему
изобретению; ингибитор AXL и химиотерапевтический агент для применения в способе
лечения согласно настоящему изобретению; а также модулятор иммунной контрольной
15 точки (ICM) и химиотерапевтический агент для применения в способе лечения согласно
настоящему изобретению. Также предложена лучевая терапия для применения в способе
лечения согласно настоящему изобретению.

Также предложено применение ингибитора AXL, модулятора иммунной контрольной точки
(ICM) и химиотерапевтического агента для получения лекарственного средства для
20 лечения расстройства у субъекта, где указанное лечение включает способ лечения
согласно настоящему изобретению. Также предложено: применение ингибитора Axl для
получения лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, где указанное
лечение включает способ лечения согласно настоящему изобретению; применение
модулятора иммунной контрольной точки (ICM) для получения лекарственного средства
25 для лечения расстройства у субъекта, где указанное лечение включает способ лечения
согласно настоящему изобретению; применение химиотерапевтического агента для
получения лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, где указанное
лечение включает способ лечения согласно настоящему изобретению; применение
ингибитора AXL и модулятора иммунной контрольной точки (ICM) для получения
30 лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, где указанное лечение
включает способ лечения согласно настоящему изобретению; применение ингибитора
AXL и химиотерапевтического агента для получения лекарственного средства для
лечения расстройства у субъекта, где указанное лечение включает способ лечения
согласно настоящему изобретению; а также применение модулятора иммунной
35 контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента для получения лекарственного
средства для лечения расстройства у субъекта, где указанное лечение включает способ
лечения согласно настоящему изобретению.

В настоящем изобретении также предложен набор, содержащий ингибитор AXL,
40 модулятор иммунной контрольной точки (ICM) и / или химиотерапевтический агент, для

применения в способе лечения заболевания, связанного с AXL, описанном в настоящей заявке.

5 В настоящем изобретении также предложены: реагент для определения активности, экспрессии или количества STK11, STK11IP, KRAS или p53 для применения в способе отбора субъекта для лечения согласно настоящему изобретению; набор, содержащий 1, 2, 3, 4 или более реагентов для определения активности, экспрессии или количества одного или более из STK11, STK11IP, KRAS или p53 для применения в способе отбора субъекта для лечения согласно настоящему изобретению; и применение таких реагентов
10 и наборов для получения набора или теста для применения в способе отбора субъекта для лечения согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах реализации каждый реагент для определения может представлять собой специфичный связывающий элемент, который обладает избирательностью в
15 отношении STK11, STK11IP, KRAS или p53. В некоторых вариантах реализации реагент для определения может представлять собой антитело, зонд на основе нуклеиновой кислоты или праймер для кПЦР.

В настоящем изобретении также предложены: реагент для обнаружения CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF¹, для применения в способе отбора субъекта для лечения согласно настоящему изобретению; набор, содержащий 1, 2, 3, 4 или более реагентов для обнаружения CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1, для применения в способе отбора субъекта для лечения согласно
25 настоящему изобретению; и применение таких реагентов и наборов для получения набора или теста для применения в способе отбора субъекта для лечения согласно настоящему изобретению. Реагенты могут включать, например, антитела (или другие аффинные реагенты) к CD8 или TCF1.

В настоящем изобретении также предложены: реагент для обнаружения популяции
30 желаемых Т-клеток у субъекта для применения в способе отбора субъекта для лечения согласно настоящему изобретению; набор, содержащий 1, 2, 3, 4 или более реагентов для обнаружения CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1, для применения в способе отбора субъекта для лечения согласно настоящему изобретению; и применение таких реагентов и наборов для получения набора или теста для применения
35 в способе отбора субъекта для лечения согласно настоящему изобретению. Реагенты могут включать, например, антитела (или другие аффинные реагенты) к маркерам, экспрессируемым желаемыми Т-клетками, таким как CD8 или TCF1.

Композиции согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют собой
40 фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению и для применения согласно настоящему изобретению могут содержать, в

- дополнение к активному ингредиенту (активным ингредиентам) (то есть ингибиторам AXL, модуляторам иммунной контрольной точки (ICM) и / или химиотерапевтическим агентам), фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель, буфер, стабилизатор или другие вещества, хорошо известные специалистам в данной области техники. Такие вещества должны быть нетоксичными и не должны влиять на эффективность активного ингредиента (активных ингредиентов). Конкретные характеристики носителя или другого вещества будут зависеть от пути введения, который может быть пероральным или инъекционным, например, внутрискожным, подкожным или внутривенным.
- Фармацевтические композиции для перорального введения могут иметь форму таблеток, капсул, порошков или жидких форм. Таблетка может содержать твердый носитель или адъювант. Жидкие фармацевтические композиции, как правило, содержат жидкий носитель, такой как вода, вазелин, масло животного или растительного происхождения, минеральное масло или синтетическое масло. Могут быть включены физиологический раствор, раствор декстрозы или другого сахара или гликоли, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. Капсула может содержать твердый носитель, такой как желатин.
- В случае внутривенной, внутрискожной или подкожной инъекции или инъекции в месте поражения активный ингредиент будет находиться в форме подходящего для парентерального введения водного раствора, который не содержит пирогенов и имеет подходящий pH, изотоничность и стабильность. Специалисты в данной области техники способны приготовить подходящие растворы, используя, например, изотонические носители, такие как раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций и раствор Рингера-лактата для инъекций. При необходимости могут быть включены консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки.
- В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения раскрыты ингибитор AXL, ICM, химиотерапевтический агент, комбинация ингибитор AXL + ICM, комбинация ICM + химиотерапевтический агент или комбинация ингибитор AXL + ICM + химиотерапевтический агент могут содержаться в фармацевтической композиции, необязательно дополнительно содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
- В настоящем изобретении также предложены такие композиции для применения в способе лечения заболевания, связанного с Axl, и применение таких композиций для получения лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, где указанное лечение включает способ лечения согласно настоящему изобретению.

Субъекты

Термины «субъект», «пациент» и «индивидуум» используются в настоящей заявке взаимозаменяемо. Субъект может представлять собой животное, млекопитающее, плацентарное млекопитающее, сумчатое (например, кенгуру, вомбата), однопроходное (например, утконоса), грызуна (например, морскую свинку, хомяка, крысу, мышь), мышевидного грызуна (например, мышь), зайцеобразное (например, кролика), пернатое (например, птицу), псовое (например, собаку), кошачье (например, кошку), лошадиное (например, лошадь), свинообразное (например, свинью), представителя рода баранов (например, овцу), представителя подсемейства бычьих (например, корову), примата, представителя обезьянообразных (например, мартышку или человекообразную обезьяну), представителя семейства мартышковых (например, мартышку, бабуина), человекообразную обезьяну (например, гориллу, шимпанзе орангутана или гиббона) или человека. Субъект может находиться в любой из форм его развития, например, представлять собой плод. В предпочтительных вариантах реализации субъект представляет собой человека.

Доза

Специалисту в данной области техники будет понятно, что подходящие дозы ингибиторов AXL, модуляторов иммунной контрольной точки (ICM), химиотерапевтических агентов и композиций, содержащих эти активные компоненты, могут варьировать от субъекта к субъекту. Определение оптимальной дозы, как правило, включает обеспечение баланса уровня терапевтической пользы и любого риска или вредных побочных эффектов. Выбранная величина 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, а также вид, пол, возраст, массу, состояние, общее состояние здоровья и предшествующий медицинский анамнез субъекта. Количество соединения и путь введения в конечном счете будут определяться по усмотрению врача, ветеринара или клинициста, тем не менее, как правило, доза будет выбрана с обеспечением достижения таких местных концентраций в месте действия, которые обеспечивают желаемый эффект, не вызывая существенных опасных или вредных побочных эффектов.

В некоторых случаях доза ингибитора AXL может быть определена по экспрессии первого маркера, наблюдаемой 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 ингибитора AXL. Например, высокий уровень экспрессии первого маркера может указывать на то, что подходящей является более высокая доза ингибитора AXL. В некоторых случаях высокий уровень экспрессии первого маркера может обозначать более агрессивную терапию.

В некоторых случаях доза ИСМ может быть определена по экспрессии второго маркера, наблюдаемой в образце, полученном от субъекта. Таким образом, уровень или локализация экспрессии второго маркера в образце может указывать на то, что требуется более высокая или более низкая доза ИСМ. Например, высокий уровень экспрессии второго маркера может указывать на то, что подходящей является более высокая доза ИСМ. В некоторых случаях высокий уровень экспрессии второго маркера может обозначать более агрессивную терапию.

В некоторых случаях доза химиотерапевтического агента может быть определена по экспрессии третьего маркера, наблюдаемой в образце, полученном от субъекта. Таким образом, уровень или локализация экспрессии третьего маркера в образце может указывать на то, что требуется более высокая или более низкая доза химиотерапевтического агента. Например, высокий уровень экспрессии третьего маркера может указывать на то, что подходящей является более высокая доза химиотерапевтического агента. В некоторых случаях высокий уровень экспрессии третьего маркера может обозначать более агрессивную терапию.

Введение может быть осуществлено в виде одной дозы, непрерывно или периодически (например, в виде разделенных доз с подходящими промежутками) в течение всего курса лечения. Способы определения наиболее эффективных путей и доз введения хорошо известны специалистам в данной области техники и будут различными в зависимости от состава, применяемого для терапии, цели терапии, клетки-мишени (клеток-мишеней), подлежащей воздействию, и субъекта, подлежащего лечению. Однократное или многократное введение может быть осуществлено с применением величины дозы и схемы, выбранными лечащим врачом, ветеринаром или клиницистом.

Как правило, подходящая доза каждого активного соединения находится в диапазоне от приблизительно 100 нг до приблизительно 25 мг (как правило, от приблизительно 1 мкг до приблизительно 10 мг) на килограмм массы тела субъекта в день. Если активное соединение представляет собой соль, сложный эфир, амид, пролекарство или тому подобное, вводимое количество определяют в расчете на исходное соединение, и поэтому фактическая масса, которую следует применять, пропорционально увеличивается.

В некоторых вариантах реализации каждое активное соединение вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой введения: приблизительно 100 мг 3 раза в сутки. В других вариантах реализации каждое активное соединение вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой введения: приблизительно 150 мг 2 раза в сутки. В других вариантах реализации каждое активное соединение вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой введения: приблизительно 200 мг 2 раза в сутки. В других вариантах реализации каждое активное соединение вводят субъекту-

человеку в соответствии со следующей схемой введения: приблизительно 50 или приблизительно 75 мг 3 или 4 раза в сутки. В других вариантах реализации каждое активное соединение вводят субъекту-человеку в соответствии со следующей схемой введения: приблизительно 100 или приблизительно 125 мг 2 раза в сутки.

5

Антитела

В настоящей заявке термин «антитело» употребляется в самом широком смысле и конкретно охватывает моноклональные антитела, поликлональные антитела, димеры, полимеры, полиспецифичные антитела (например, биспецифичные антитела), интактные антитела (также описанные как «полноразмерные» антитела) и фрагменты антител, при условии, что они демонстрируют желаемую биологическую активность, например, способность связывать первый белок-мишень (Miller et al (2003) Jour. of Immunology 170:4854-4861). Антитела могут быть мышинными, человеческими, гуманизированными, химерными или быть получены от других видов, таких как кролик, коза, овца, лошадь или верблюд.

15

Антитело представляет собой белок, вырабатываемый иммунной системой, который способен распознавать и связывать конкретный антиген. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York). Антиген-мишень, как правило, имеет многочисленные сайты связывания, также называемые эпитопами, распознаваемые определяющими комплементарность участками (CDR) множества антител. Каждое антитело, специфично связывающееся с каким-либо эпитопом, имеет отличную от других структуру. Таким образом, один антиген может иметь более одного соответствующего антитела. Антитело может содержать полноразмерную молекулу иммуноглобулина или иммунологически активную часть полноразмерной молекулы иммуноглобулина, то есть молекулу, которая содержит антигенсвязывающий сайт, который иммуноспецифично связывает антиген представляющей интерес мишени или его часть, такие мишени включают, но не ограничиваются ими, раковые клетки или клетки, которые вырабатывают аутоиммунные антитела, связанные с аутоиммунным заболеванием. Иммуноглобулин может принадлежать к любому типу (например, IgG, IgE, IgM, IgD и IgA), классу (например, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 и IgA2) или подклассу, или аллотипу (например, G1m1, G1m2, G1m3 человека, не-G1m1 [то есть к любому аллотипу, кроме G1m1], G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 и Km3) молекулы иммуноглобулина. Иммуноглобулины могут быть получены от любого вида, включая человека, мышь или кролика.

20

30

35

«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 библиотеки экспрессии Fab, антиидиотипические (анти-Id)

40

антитела, CDR (определяющий комплементарность участок) и эпитоп-связывающие фрагменты любого из указанных выше, которые иммуноспецифично связываются с антигенами раковых клеток, вирусными антигенами или микробными антигенами, одноцепочечные молекулы антител; а также полиспецифичные антитела, полученные из 5 фрагментов антител.

В настоящей заявке термин «моноклональное антитело» относится к антителу, полученному из популяции по существу однородных антител, то есть отдельные антитела, составляющие популяцию, идентичны, за исключением возможных 10 встречающихся в природе мутаций, которые могут присутствовать в незначительных количествах. Моноклональные антитела высокоспецифичны, они нацелены на единственный антигенный сайт. Кроме того, в отличие от препаратов поликлональных антител, которые содержат различные антитела, нацеленные на различные детерминанты (эпитопы), каждое моноклональное антитело нацелено на одну 15 детерминанту на антигене. В дополнение к их специфичности, моноклональные антитела обладают преимуществом, поскольку они могут быть синтезированы без примесей других антител. Определение «моноклональное» указывает на то, что антитело получено из по существу однородной популяции антител, и не должно быть истолковано как требующее получения антитела каким-либо конкретным способом. Например, моноклональные 20 антитела, подлежащие применению в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены гибридным методом, впервые описанным 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 применением методик, описанных в источниках Clackson et al (1991) *Nature*, 352:624-628; 25 Marks et al (1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597, или получены от трансгенных мышей, имеющих полностью человеческую иммуноглобулиновую систему (Lonberg (2008) *Curr. Opinion* 20(4):450-459).

В настоящей заявке моноклональные антитела конкретно включают «химерные» 30 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, в то время как оставшаяся часть цепи (цепей) идентична или гомологична соответствующим 35 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; and Morrison et al (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855). Химерные антитела включают «приматизированные» антитела, содержащие антигенсвязывающие последовательности 40 вариабельного домена, полученные от примата, не являющегося человеком (например, обезьяны Старого света или человекообразной обезьяны), и последовательности константной области человека.

В настоящей заявке «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 нативной последовательности (например, константные домены нативной последовательности человека) или вариант их аминокислотной последовательности. Интактное антитело может иметь одну или более «эффektorных функций», которые относятся к биологической активности, обусловленной Fc-областью (Fc-областью нативной последовательности или Fc-области варианта аминокислотной последовательности) антитела. Примеры эффекторных функций антител включают связывание C1q; комплементзависимую цитотоксичность; связывание с Fc-рецептором; антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ); фагоцитоз; а также отрицательную регуляцию рецепторов клеточной поверхности, таких как рецептор В-клеток и BCR.

В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей, интактные антитела могут быть отнесены к различным «классам». Существует 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, IgA и IgA2. Константные домены тяжелой цепи, которые соответствуют различным классам антител, называются α , δ , ϵ , γ и μ , соответственно. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов иммуноглобулинов хорошо известны.

25 Варианты реализации настоящего изобретения

Некоторыми конкретно рассматриваемыми вариантами осуществления изобретения являются следующие:

30 В некоторых предпочтительных вариантах реализации субъект отобран для лечения с помощью способа отбора субъекта согласно настоящему изобретению (такого как способ согласно любому из положений 101-194 ниже) и впоследствии получает лечение с применением способа лечения заболевания, связанного с AXL, согласно настоящему изобретению (такого как способ согласно любому из положений 201-285 ниже).

35 В некоторых предпочтительных вариантах реализации субъект, который был отобран для лечения с помощью способа отбора субъекта согласно настоящему изобретению (такого как способ согласно любому из положений 101-194 ниже), получает лечение с применением способа лечения заболевания, связанного с AXL, согласно настоящему изобретению (такого как способ согласно любому из положений 201-285 ниже).

40 В некоторых предпочтительных вариантах реализации восприимчивость субъекта к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки

(ICM) определяют с помощью способа прогнозирования согласно настоящему изобретению (такого как способ согласно любому из положений 601-608 ниже), и субъект, для которого определено, что он является восприимчивым к лечению, получает лечение с применением способа лечения заболевания, связанного с AXL, согласно настоящему изобретению (такого как способ согласно любому из положений 201-285 ниже).

В некоторых предпочтительных вариантах реализации заболевание, связанное с AXL, представляет собой рак, такой как рак молочной железы, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, меланома, мезотелиома, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), рак поджелудочной железы, рак почки, уротелиальная карцинома и глиобластома. В некоторых особенно предпочтительных вариантах реализации рак представляет собой рак легкого, более предпочтительно немелкоклеточный рак легкого.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации модифицированную активность или экспрессию STK11 оценивают путем определения наличия или отсутствия мутации STK11 и / или мутации STK11IP.

В некоторых предпочтительных вариантах реализации AXLi представляет собой бемцентиниб, а ICM представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1 (такой как пембролизумаб или дурвалумаб) и / или ингибитор CTLA-4 (такой как ипилимумаб или тремелиумаб). В некоторых предпочтительных вариантах реализации химиотерапевтический агент представляет собой антрациклин (такой как доксорубицин).

В некоторых предпочтительных вариантах реализации AXLi представляет собой бемцентиниб, ICM представляет собой ингибитор PD-1/PD-L1 (такой как пембролизумаб или дурвалумаб) и / или ингибитор CTLA-4 (такой как ипилимумаб или тремелиумаб); и заболевание, связанное с AXL, представляет собой рак (такой как рак легкого, предпочтительно немелкоклеточный рак легкого). В некоторых таких вариантах реализации химиотерапевтический агент представляет собой антрациклин (такой как доксорубицин).

В некоторых предпочтительных вариантах реализации: AXLi вводят до введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM). В некоторых предпочтительных вариантах реализации AXLi вводят до введения химиотерапевтического агента и до введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM); и химиотерапевтический агент вводят до введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM).

В некоторых предпочтительных вариантах реализации AXLi и ICM вводят субъекту с интервалом не более 3 недель, предпочтительно с интервалом не более 1 недели. В

некоторых предпочтительных вариантах реализации AXLi и химиотерапевтический агент вводят субъекту с интервалом не более 3 недель, предпочтительно с интервалом не более 1 недели; и AXLi и ICM вводят субъекту с интервалом не более 3 недель, предпочтительно с интервалом не более 1 недели.

5

В некоторых предпочтительных вариантах реализации: Бемцентиниб и доксорубицин вводят субъекту с интервалом не более 3 недель, предпочтительно с интервалом не более 1 недели; и бемцентиниб и ингибитор PD-1/PD-L1 и ингибитор CTLA-4 вводят субъекту с интервалом не более 3 недель, предпочтительно с интервалом не более 1

10

недели. В некоторых предпочтительных вариантах реализации AXLi вводят субъекту ежедневно; ICM вводят субъекту каждые 3 недели; и химиотерапевтический агент вводят субъекту каждые 3 недели.

15

В некоторых предпочтительных вариантах реализации: Бемцентиниб вводят субъекту ежедневно; ингибитор PD-1/PD-L1 и ингибитор CTLA-4 вводят субъекту каждые 3 недели; и доксорубицин вводят субъекту каждые 3 недели.

20

* * *

Признаки, раскрытые в предшествующем описании или в нижеследующей формуле изобретения, или на прилагаемых графических материалах, выраженные в их конкретных формах или с точки зрения средства для выполнения раскрытой функции, или способа или процесса получения раскрытых результатов, в зависимости от обстоятельств, могут быть использованы, отдельно или в любой комбинации таких признаков, для реализации изобретения в его различных формах.

25

Несмотря на то, что настоящее изобретение было описано в сочетании с иллюстративными вариантами реализации, описанными выше, многие эквивалентные модификации и варианты будут понятны специалистам в данной области техники при рассмотрении данного изобретения. Соответственно, приведенные выше иллюстративные варианты реализации изобретения считаются иллюстративными и не имеющими ограничительного характера. В описанные варианты реализации могут быть внесены различные изменения без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

30

35

Во избежание каких-либо сомнений, любые теоретические объяснения, представленные в настоящей заявке, представлены для целей улучшения понимания читателя. Авторы настоящего изобретения не желают ограничиваться какими-либо из этих теоретических объяснений.

40

Заголовки любых разделов, используемые в настоящей заявке, предназначены только для целей упорядочения и не должны рассматриваться как ограничивающие описанный объект.

5

Во всем тексте описания, включая нижеследующую формулу изобретения, если контекст явно не требует иного, слово «содержать» и «включать», и его вариации, такие как «содержит», «содержащий» и «включающий», будут подразумевать включение указанного целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий, но не исключая любое

10

другое целое число или стадию, или группу целых чисел или стадий.

Необходимо отметить, что в контексте описания и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа включают множественное число, если из контекста явно не следует иное. Диапазоны могут быть выражены в настоящем описании в виде от

15

«приблизительно» одного конкретного значения и/или до «приблизительно» другого конкретного значения. При таком обозначении диапазона другой вариант реализации включает от одного конкретного значения и/или до другого конкретного значения.

Аналогичным образом, если значения выражены в виде приближений при помощи предшествующего термина «приблизительно», то следует понимать, что конкретное значение составляет другой вариант реализации. Термин «приблизительно» по отношению к числовому значению является необязательным и означает, например, +/- 10%.

20

ГРАФИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

25

На **Фигуре 1** показан статус заболевания и время лечения у пациентов, подлежащих оценке в отношении cAXL. Уровень PD-L1, как и статус cAXL (+ или -), указан для каждого пациента. Критерии ответа основаны на критериях RECIST v1.1 для солидных опухолей. Они основаны на критериях RECIST v1.1 (для солидных опухолей) и указываются исследователем в электронной индивидуальной регистрационной форме (eCRF).

30

Частичный ответ (ЧО) обозначает уменьшение суммы диаметров опухолевых поражений по меньшей мере на 30% по сравнению с исходным уровнем. Стабилизация заболевания (СЗ) обозначает отсутствие достаточного уменьшения для соответствия критериям ЧО или достаточного увеличения для соответствия критериям ПЗ. Прогрессирование заболевания (ПЗ) Увеличение суммы диаметров опухолевых поражений по меньшей мере на 20% и абсолютное увеличение по меньшей мере на 5 мм, в качестве эталона принимают наименьшую сумму за время исследования (это включает исходную сумму, если она является наименьшей за время исследования)

35

На **Фигуре 2** показан график выживаемости без признаков прогрессирования (ВБП) для пациентов, получавших лечение бемцентинибом и пембролизумабом. ВБП - это период

времени во время и после лечения, когда пациент живет с заболеванием, но течение заболевания не ухудшается.

На **Фигуре 3** показан объем опухоли по дням для опухолей KP9-1 у мышей, получавших плацебо или терапию антителом к PD-1.

5 На **Фигуре 4** показан объем опухоли по дням для опухолей KP9-3 у мышей, получавших плацебо или терапию антителом к PD-1.

На **Фигуре 5** показан объем опухоли по дням для опухолей KP9-3 у мышей, получавших плацебо, терапию антителом к PD-1, терапию бемцентинибом или комбинацию терапии антителом к PD-1 и бемцентинибом.

10 На **Фигуре 6** показан объем опухоли по дням для ксенотрансплантатов A549 у гуманизированных мышей, получавших плацебо, терапию антителом к PD-1, терапию бемцентинибом или комбинацию терапии антителом к PD-1 и бемцентинибом.

На **Фигуре 7(A)** показан рост опухоли у мышей C57BL/6J ($n = 5$), которым инокулировали 1×10^6 опухолевых клеток KP9-3 (слева) или KPL9-3-1 (справа) и вводили антитело к PD-1 (10 мг/кг, день 7, 10, 14). Рост опухоли определяли каждые 3 дня (B) Показано относительное содержание TCF1⁺PD-1⁺ клеток среди гейтированных CD8⁺ инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) (на мм³ опухоли) на 14 день после инокуляции опухоли. (B) Показан график рассеяния (слева): Выделены точки для генов с положительной (красным) и отрицательной (синим) регуляцией в кластере центральных Т-клеток памяти с Tcf7. Уровень экспрессии Tcf7 в CD8⁺ Т-клетках KP9-3 (синий) и KPL9-3-1 (красный) сравнивают и визуализируют с помощью графика в виде скрипки (справа). (C-D) Относительное содержание TCF1⁺PD-1⁺ клеток среди гейтированных CD8⁺ инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) (на мм³ опухоли) на 14 день после инокуляции опухоли.

25 На **Фигуре 8 (A)** показан рост опухоли у мышей C57BL/6J ($n = 5$), которым инокулировали 1×10^6 опухолевых клеток KPL9-3-1 и вводили либо BGB324 (50 мг/кг, дважды в день), либо PD-1 (10 мг/кг, день 7, 10, 14), или в комбинации, начиная с дня 7 после инокуляции опухоли. Контрольной группе вводили контрольный IgG (10 мг/кг) и носитель (50 мг/кг). Рост опухоли определяли каждые 3 дня. (B) Показано относительное содержание

30 TCF1⁺PD-1⁺ клеток среди гейтированных CD8⁺ TIL (на мм³ опухоли) на 7 день после начала лечения (на 14 день после инокуляции опухоли). (C) Показано окрашивание экспрессирующих TCF1⁺ (оранжевых) CD8⁺ (зеленых) Т-клеток в каждой группе лечения опухолей KPL9-3-1. (D) Показано предпочтительное лечение для стволовых, клонально размноженных и терминально дифференцированных эффекторных CD8⁺ Т-клеток.

35 Отношение числа наблюдаемых клеток к ожиданию случайной величины оценивали по индексу $R_{o/e}$ с помощью критерия хи-квадрат. +++ ($R_{o/e} \geq 3$, $P < 0,05$) означает сильное обогащение, ++ ($1,2 \leq R_{o/e} < 3$, $P < 0,05$) означает обогащение, + ($0,8 \leq R_{o/e} < 1,2$, $P < 0,05$) означает слабое обогащение, - ($0 < R_{o/e} < 0,8$, $P < 0,05$) означает незначимый результат или снижение. (E) Показаны общие клонотипы TCR между кластерами для CD8⁺ Т-клеток,

40 обнаруженные с помощью sc-TCRseq (вверху).

На **Фигуре 9(A)** показан опухолевый рост опухолевых клеток KPL9-3-1 (40г), обработанных BGB324 (40 нМ) в течение 24 часов.

(B) показан рост опухоли у мышей C57BL/6J (n = 5), которым инокулировали 1×10^6 опухолевых клеток KPL9-3-1 совместно с антителом, блокирующим рецептор интерферона альфа, и вводили либо BGB324 (50 мг/кг, дважды в день) и PD-1 (10 мг/кг, день 7, 10, 14), либо соответствующий IgG и носитель, начиная с дня 7 после инокуляции опухоли. Рост опухоли определяли каждые 3 дня. (C-D) Показано относительное содержание TCF1⁺PD-1⁺ клеток среди гейтированных CD8⁺ TIL (на мм³ опухоли) на 7 день после начала лечения. (E) Показана средняя интенсивность флуоресценции (MFI) TCF1⁺ клеток среди гейтированных CD8⁺ клеток ОТ-1. Дендритные клетки костного мозга (BMDC) культивировали совместно с выделенными CD8⁺ Т-клетками, стимулированными овалбумином. (F) Показана MFI TCF1⁺ клеток среди гейтированных CD8⁺ клеток ОТ-1. (H) Показано относительное содержание TCF1⁺PD-1⁺ клеток среди гейтированных CD8⁺ TIL (на мм³ опухоли) через 48 часов после внутриопухолевой инъекции IFN α (200 нг) или без нее.

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ

SEQ ID NO.1 [CDR1 тяжелой цепи 10C9]

20 DYNFTRYIIN

SEQ ID NO.2 [CDR2 тяжелой цепи 10C9]

WIYPGTGDSKYNEKFKG

25 SEQ ID NO.3 [CDR3 тяжелой цепи 10C9]

NGNYWYFDV

SEQ ID NO.4 [CDR1 легкой цепи 10C9]

30 RSSKSLHNSGNTYLY

SEQ ID NO.5 [CDR2 легкой цепи 10C9]

RMSNLAS

SEQ ID NO.6 [CDR3 легкой цепи 10C9]

35 MQHREYPFT

SEQ ID NO.7 [CDR1 тяжелой цепи 10G5]

GYSFTDFYIN

40 SEQ ID NO.8 [CDR2 тяжелой цепи 10G5]

RIFPGDNTYYNEKFKG

SEQ ID NO.9 [CDR3 тяжелой цепи 10G5]

RGLYYAMDY

5 **SEQ ID NO.10 [CDR1 легкой цепи 10G5]**

RSSQSLVHSNGIPYLH

SEQ ID NO.11 [CDR2 легкой цепи 10G5]

RVSNRFS

10

SEQ ID NO.12 [CDR3 легкой цепи 10G5]

SQGTHVPPT

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

15 EVQLVQSGAGLVQPGGSRVLSAASGYSFTDFYINWVRQAPGKGLEWIARIFPGGDNTYYNEK
FKGRFTLSADTSSSTAYLQLNSLRAEDTAVYYCARRGLYYAMDYWGQGTLVTVSS

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

20 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAASGYSFTDFYINWVRQAPGKGLEWVARIFPGGDNTYYNE
KFKGRFTLSADTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLYYAMDYWGQGTLVTVSS

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

25 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGIPYLHWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCSQGTHVPPTFGQGTKVEIK

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

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSLVHSNGIPYLHWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVP
SRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCSQGTHVPPTFGQGTKVEIK

30 **SEQ ID NO.17 [тяжелая цепь GH1 10G5]**

EVQLVQSGAGLVQPGGSRVLSAASGYSFTDFYINWVRQAPGKGLEWIARIFPGGDNTYYNEK
FKGRFTLSADTSSSTAYLQLNSLRAEDTAVYYCARRGLYYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV
FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMI
35 SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK

40 **SEQ ID NO.18 [тяжелая цепь GH2 10G5]**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYSFTDFYINWVRQAPGKGLEWVARIFPGGDNTYYNE
 KFKGRFTLSADTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGLYYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGP
 SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
 5 MISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
 VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
 SLSLSPGK

10 **SEQ ID NO.19 [легкая цепь GL1 10G5]**

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQSLVHNSGIPYLHWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVP
 SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCSQGTHTVPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
 LKSGTASVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE
 KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

15

SEQ ID NO.20 [легкая цепь GL2 10G5]

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRSSQSLVHNSGIPYLHWYQQKPGKAPKLLIYRVSNRFSGVP
 SRFSGSRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCSQGTHTVPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
 LKSGTASVVCLLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE
 20 KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

ПРИМЕРЫ

Следующие биологические примеры представлены в качестве иллюстрации, а не
 25 ограничения. В следующих биологических примерах 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, который представляет
 собой соединение формулы (I), определенное выше, обозначен в следующих примерах и
 графических материалах как «BGB324» или бемцентиниб. В следующих примерах
 30 модулятор иммунной контрольной точки представляет собой антитело к PD-1, что
 обозначено наименованием в соответствующих примерах.

**Профиль мутации STK11 / p53 / KRAS указывает на ответ на комбинированную
 терапию AXLi + ICM у пациентов-людей с НМРЛ**

35 Полноэкзомное секвенирование биоптатов, полученных от ответивших на лечение
 пациентов в исследовании фазы II AXLi (бемцентиниба; BGB324) в комбинации с ICM
 (пембролизумабом) при немелкоклеточном раке легкого выявило пять пациентов с
 мутациями в STK11 и / или STK11IP (взаимодействующий с STK11 белок). В каждом
 случае эти ответившие на лечение субъекта также имели мутации KRAS и / или p53.
 40 Ответ на комбинированную терапию не зависел от статуса PDL1. Эти результаты были

неожиданными, учитывая данные литературы о том, что субъекты с мутациями STK11 слабо отвечают на ингибирование PD-1.

- 5 Фиксированную в формалине и заключенную в парафин (FFPE) опухолевую ткань от 20 пациентов подвергали полному секвенированию экзома, при этом варианты идентифицировали с помощью системы Pisces 5.2.5.20 (Illumina) variant calling suite (Dunn et al, 2019). У следующих пациентов были выявлены варианты STK11 или STK11IP:

Номер пациента	мутации	ответ	статус PD-L1
234005	STK11IP, KRAS, P53	Частичный ответ (ЧО):	Отрицательный
234008	STK11, STK11IP, P53, PTEN	ЧО	Отрицательный
237001	STK11IP, KRAS	ЧО	Высокий
211105	STK11, P53	Стабилизация заболевания (СЗ):	Слабый положительный
211002	STK11IP, BRAF, P53	ЧО	Слабый положительный

- 10 Также был выявлен шестой субъект (субъект номер 211003) с вариантной последовательностью STK11, однако этот субъект не подлежал оценке в отношении ответа. Прогнозируемую тяжесть выявленных мутаций оценивали с помощью mutationassessor.org (polyphen-2) – вычислительной системы для прогнозирования влияния миссенс-мутаций белков на функцию на основе феноменологического анализа информации, полученной при выравнивании семейств белков большого количества
- 15 гомологичных последовательностей, сгруппированных в выровненные наборы (семейства и подсемейства), и 3-мерных структур гомологов последовательностей (Reva et al, 2011). Выявленные мутации и прогнозируемое влияние на функцию были следующими:

Номер пациента	мутации	Прогнозируемая тяжесть / влияние на функцию
211003	STK11 – L160P	Высокая вероятность нарушения
234005	STK11IP – LG334FW	Низкая + средняя вероятность нарушения
234008	STK11 – LD140PY STK11IP – W162C	Средняя + нейтральная вероятность нарушения Низкая вероятность нарушения
237001	STK11IP – R1065Q	Средняя вероятность нарушения
211105	STKIP – D115V	Средняя вероятность нарушения
211002	STK11IP – E19V	Низкая вероятность нарушения

20

Результаты пациентов

Пациент 234008, 79-летний мужчина, первоначально достиг частичного ответа на терапию первой линии карбоплатином и паклитакселом в течение 22 месяцев, после чего развилось прогрессирование метастазов в легкие и надпочечники, а также метастазов в костный мозг, и он был включен в исследование. Биопсия опухоли пациента была отрицательной в отношении экспрессии PD-L1, но показала экспрессию AXL как в опухолевых, так и иммунных клетках. Далее пациент достиг частичного ответа на комбинацию бемцентиниб / пембролизумаб, продолжавшегося 11 месяцев с начала лечения, при максимальном сокращении целевого поражения на 50,6%. Пациент был жив через 2 года после начала лечения.

10

Пациент 211105, 73-летний мужчина, получал лечение первой линии пеметрекседом и цисплатином, и через 8 месяцев перешел на монотерапию пембролизумабом, от которого он получал клиническую пользу в течение 18 месяцев, после чего развилось прогрессирование метастазов в лимфатические узлы и стенку грудной клетки. На момент скрининга биопсия опухоли пациента была слабо положительной по PD-L1 и показала выраженную экспрессию AXL в инфильтрирующих опухоль иммунных клетках. Пациент получил клиническую пользу от исследуемой комбинации лекарственных средств, достигнув стабилизации заболевания в течение 5,4 месяцев.

15

20 **Лечение пациентов, ранее получавших моноклональное антитело к PD(L)1 в виде монотерапии или комбинированной терапии**

Пациенты были набраны для исследования фазы II комбинированного лечения ингибитором AXL и терапией с применением мАТ к PD1/L1. Пациенты ранее получали монотерапию ингибитором PD-L1 или PD-1 и ранее продемонстрировали контроль заболевания при этом лечении.

25

Предыдущие методы лечения включают стандартные схемы введения, такие как:

30

- Пембролизумаб (200 мг каждые 3 недели, вводимые в процессе 30-минутной инфузии, до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности или до 24 месяцев без прогрессирования заболевания);
- Пембролизумаб в комбинации с пеметрекседом и химиотерапией препаратами платины (200 мг в/в каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до 24 месяцев без прогрессирования заболевания);
- 35 • Атезолизумаб (840 мг в/в каждые 2 недели, или 1200 мг в/в каждые 3 недели, или 1680 мг в/в каждые 4 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности);
- 40 • Атезолизумаб в комбинации с 1) бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином или 2) связанным с белком паклитакселом и карбоплатином, применяют те же дозы;

- Ниволумаб (240 мг в/в каждые 2 недели или 480 мг в/в каждые 4 недели, продолжают до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности)
- Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 2 недели плюс ипилимумаб 1 мг/кг в/в каждые 6 недель, продолжают до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до 24 месяцев без прогрессирования заболевания; или

Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом и химиотерапией препаратами платины (ниволумаб 360 мг/кг в/в каждые 3 недели ПЛЮС ипилимумаб 1 мг/кг в/в каждые 6 недель ПЛЮС двухкомпонентная химиотерапия препаратами платины на основе гистологии каждые 3 недели в течение 2 циклов, продолжают до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до 24 месяцев без прогрессирования заболевания.

Все пациенты имели прогрессирующее заболевание на момент скрининга. 21 пациент прошел скрининг и 16 пациентов были включены в исследование. Демографические данные пациентов приведены ниже:

Распределение пациентов	Количество пациентов
Получены результаты скрининга	21
Включены в исследование	16
Подлежат оценке*	15
Продолжение лечения	3

* имеют по меньшей мере 1 оценку при визуализационном обследовании после оценки исходного уровня.

20

Демографические данные пациентов		N (%)
Возраст	Медианное значение	64,5
	Диапазон	40-76
Оценка по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) при скрининге	0	6 (38)
	1	10 (63)
Пол	Женский	3 (19)
	Мужской	13 (81)
Статус курения	Курильщик	6 (38)
	Курильщик в прошлом	8 (50)
	Никогда не курил	0 (0)
	Неизвестно	1 (6)

Связанные с заболеванием мутации	N (%)
----------------------------------	-------

Нет	13 (81)
KRAS	2 (13)
BRAF	1 (6)

25% пациентов, включенных в исследование, были отрицательными по PD-L1 (балл пропорции опухоли (tumor proportion score, TPS) <1%), 42% были положительными по PD-L1 (TPS 1-49%) и 33% были сильно положительными по PD-L1 (TPS >50%).

5

Результаты показаны на Фигуре 1А. Из 15 пациентов у 6 наблюдалась стабилизация заболевания, а у 2 наблюдался частичный ответ. Результаты на Фигуре 1В демонстрируют, что у 71% пациентов в группе сAXL-положительных наблюдалась стабилизация заболевания, а у 14% наблюдался частичный ответ.

10

На Фигуре 2 показана выживаемость без признаков прогрессирования (ВБП) у пациентов. У сAXL-положительных пациентов медиана ВБП составляла 4,73 месяца, у сAXL-отрицательных пациентов медиана ВБП составляла 1,87 месяца.

15 РЕЗУЛЬТАТЫ

Это демонстрирует, что комбинация ингибитора AXL и терапии антителом к PD1 имеет неожиданные результаты у пациентов, которые ранее получали моноиммунотерапию, но с тех пор страдали от прогрессирования заболевания.

20 **Мутация STK11 снижает эффективность нацеленного на PD-1 лечения**

Культура клеток

Линии клеток, полученные из $Kras^{G12D}$, $p53^{-/-}$ мутантного (KP9-1) или $Kras^{G12D}$, $p53^{-/-}$ STK11^{-/-} мутантного (KPL9-3) рака легкого мыши, получали с применением стандартных методик, известных в данной области техники. Клетки KP9-1 или KPL9-3 культивировали в условиях субконфлюентности и разделяли на регулярной основе.

25

Подкожная инокуляция опухоли

Каждое животное взвешивали перед имплантацией клеток. Инъекцию клеток проводили после наркотизации мышей. Линии клеток, описанные выше, вводили путем подкожной инъекции иммунокомпетентным мышам (линии C57Bl/6).

30

Мышам вводили либо плацебо, либо нацеленный на PD1 терапевтический агент (200 мкг/мышь, внутривенно, дважды в неделю в течение двух недель). Объем опухоли оценивали с помощью ручных штангенциркулей и отслеживали массу мыши.

35

Опухоли, полученные из мутантных $Kras^{G12D}$, $p53^{-/-}$ STK11^{-/-} клеток, были резистентны к нацеленной на PD1 терапии. При этом опухоли, полученные из $P53^{-/-}$ *mic*, были

восприимчивы к нацеленной на PD1 терапии. Результаты показаны на Фигурах 3 (P53 -/-) и 4 (STK11 -/-).

РЕЗУЛЬТАТЫ

- 5 Эти результаты показывают, что мутация STK11 снижает эффективность нацеленного на PD-1 лечения.

Ингибирование AXL повышает восприимчивость клеток с мутацией STK11 к иммунотерапии

- 10 Клетки, полученные из Kras^{G12D}, p53^{-/-} STK11^{-/-} мутантного (KPL9-3) рака легкого мыши, описанные выше, подкожно имплантировали иммунокомпетентным мышам (линии C57Bl/6) с применением того же протокола, описанного выше.

- 15 Мышам вводили плацебо, нацеленный на PD1 терапевтический агент (10 мг/кг, внутривенно, дважды в неделю в течение двух недель), BGB324 (50 мг/кг, перорально через желудочный зонд, дважды в день) или комбинацию обоих лекарственных средств. Определяли объемы опухолей.

- 20 Опухоли были резистентны к нацеленной на PD1 терапии и BGB324 в виде монотерапии, но отвечали на комбинированное лечение. Объемы опухолей показаны на Фигуре 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ

- 25 Эти результаты неожиданно показывают, что ингибитор AXL способен повышать восприимчивость клеток с мутацией STK11 к лечению ингибитором иммунной контрольной точки.

Комбинированное лечение ингибитором AXL и ингибитором иммунной контрольной точки при немелкоклеточном раке легкого человека.

Культура клеток

- 30 Клетки немелкоклеточного рака легкого человека (НМРЛ) Kras^{G12D}, p53 WT STK11^{-/-} мутантные клетки рака легкого человека A549 культивировали с применением стандартных протоколов.

Подкожная имплантация

- 35 Каждое животное взвешивали перед имплантацией клеток. Инъекцию клеток проводили после наркотизации мышей. Kras^{G12D}, p53 WT STK11^{-/-} мутантные клетки рака легкого человека A549 подкожно имплантировали гуманизированным иммунодефицитным мышам.

Мышам вводили плацебо, нацеленный на PD1 терапевтический агент (10 мг/кг, внутривенно, 3 дозы), BGB324 (50 мг/кг, перорально через желудочный зонд, дважды в день в течение 3 недель) или комбинацию обоих лекарственных средств.

- 5 Определяли объемы опухолей, результаты показаны на Фигуре 6. И снова опухоли были резистентны к нацеленной на PD1 терапии и BGB324 в виде монотерапии, но восприимчивы к комбинированному лечению.

РЕЗУЛЬТАТЫ

- 10 Эти результаты подтверждают, что ингибитор AXL способен повышать восприимчивость клеток с мутацией STK11 к лечению ингибитором иммунной контрольной точки.

- Результаты в приведенных выше примерах демонстрируют, что лечение субъекта комбинацией ингибитора AXL и модулятора иммунной контрольной точки, если при этом 15 указанный субъект имеет модифицированную активность или экспрессию STK11, приведет к неожиданно хорошему ответу в этой группе пациентов, трудно поддающихся лечению.

- 20 **НМРЛ с мутацией STK11/LKB1 не содержит в ТМЕ Т-клеток, восприимчивых к нацеленному на PD-1 лечению.**

Способ

- В случае подкожных аллотрансплантатов 1×10^6 клеток в 100 мкл фосфатно-солевого буфера (ФСБ) вводили в дорсальную часть правого бока мышей в возрасте 6-8 недель. В случае ксенотрансплантатов, культивируемых на гуманизированных мышях, $1,5 \times 10^6$ 25 клеток в 100 мкл фосфатно-солевого буфера (ФСБ) вводили в дорсальную часть правого бока восстановленных гуманизированных мышей.

- Мышей с опухолью случайным образом распределяли в группы лечения, когда опухоль имела размер приблизительно $100-150 \text{ мм}^3$. В каждую группу лечения было включено 5 30 мышей. Внутривенно вводили 10 мг/кг антитела к PD-1 (BioXCell, кат. № BE0146) в день 0, день 4 и день 7 после инокуляции. Контрольной группе вводили 10 мг/кг изотипического контроля IgG2a крысы (BioX Cell, кат. № BE0089) в тот же день, когда вводили антитело к PD-1, внутривенно. Для эксперимента по определению роста опухоли мыши получали лечение в течение 3 недель. Для анализа микроокружения 35 опухоли (ТМЕ) мыши получали лечение в течение 7 дней, когда размеры опухолей в каждой группе лечения находились в пределах 2-кратных различий. Объемы опухоли определяли по длине (a), ширине (b) и высоте (h) каждые 3 дня и рассчитывали по формуле объем опухоли = abh .

Аллотрансплантаты KP9-3 и KPL9-3-1 собирали через 14 дней после подкожной имплантации (средний размер опухоли ~200 мм³). 10 опухолей, собранных у каждой отдельной мыши в пределах одной группы, объединяли в один образец. Статус CD8⁺ Т-клеток и различия в составе, вызванные мутацией LKB1, анализировали путем суммирования CD8⁺ Т-клеток из опухолей KP9-3 и KPL9-3-1, а затем кластеризации в 4 кластера, отмеченных соответствующими маркерами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подкожные опухоли KP9-3 росли быстрее, чем опухоли KPL9-3-1, у мышей NSG, тогда как KPL9-3-1 росли быстрее, чем KP9-3, при введении мышам C57BL/6J. Результаты на Фигуре 7А показывают, что опухоли KPL9-3-1 слабо отвечали на терапию антителом к PD-1, тогда как опухоли KP9-3 отвечали на терапию.

Исходя из процентного содержания CD8⁺ Т-клеток в каждом кластере, отсутствие STK11/LKB1 приводило к более супрессорному составу CD8⁺ Т-клеток. На Фигуре 7В показан график рассеяния (левая панель). Выделены точки для генов с положительной (красным) и отрицательной (синим) регуляцией в кластере центральных Т-клеток памяти с Tcf7. Все точки, помеченные красным или синим, лежат над горизонтальной пунктирной линией, что указывает на то, что они дифференциально экспрессируются с $p < 0,05$. Синие точки лежат слева от левой пунктирной линии, что указывает на то, что они подвергаются отрицательной регуляции со снижением по меньшей мере в 1,15 раза. Красные точки лежат справа от правой пунктирной линии, что указывает на то, что они подвергаются положительной регуляции с повышением по меньшей мере в 1,15 раза. Уровень экспрессии Tcf7 в CD8⁺ Т-клетках KP9-3 и KPL9-3-1 сравнивают и визуализируют с помощью графика в виде скрипки (Фигура 7В, правая панель; KP9-3 слева, KPL9-3-1 справа). Результаты на Фигуре 7В показывают, что опухоли KP9-3 демонстрируют обогащение центральными Т-клетками памяти с экспрессией TCF1/7 по сравнению с опухолями KPL9-3-1. Этот результат свидетельствует об отсутствии экспрессирующих TCF1 CD8⁺ Т-клеток в опухолях, лишенных STK11/LKB1.

Результаты подтверждали путем сравнения TCF1⁺PD-1⁺ CD8⁺ Т-клеток в опухолях KP9-3 и KPL9-3-1 с помощью проточной цитометрии и ИГХ. Результаты показаны на Фигурах 7 С и D.

Опосредованное бемцентинибом ингибирование Ax1 повышает восприимчивость опухолей с мутацией LKB1 к терапии антителом к PD-1.

Способы

Аллотрансплантат KPL9-3-1 имплантировали мышам, как описано выше. В каждую группу лечения было включено 5 мышей. Внутривенно вводили 10 мг/кг антитела к PD-1 (BioXCell, кат. № BE0146) в день 0, день 4 и день 7 после обработки. Контрольной по

отношению к нацеленному на PD-1 лечению группе вводили 10 мг/кг изотипического контроля IgG2a крысы (BioX Cell, кат. № BE0089) в тот же день, когда вводили антитело к PD-1, внутривентриально. BGB324 вводили через желудочный зонд дважды в день в дозе 50 мг/кг.

5

Для эксперимента по определению роста опухоли мыши получали лечение в течение 3 недель. Для анализа микроокружения опухоли мыши получали лечение в течение 7 дней, когда размеры опухолей в каждой группе лечения находились в пределах 2-кратных различий. Через семь дней после инокуляции опухоли мышам вводили либо BGB324, либо антитело к PD-1, отдельно или в комбинации.

10

Иммунный ландшафт опухолей от каждой группы лечения оценивали с помощью секвенирования РНК отдельной клетки (scRNAseq) для иммунных клеток.

15

Секвенированные образцы для scRNA-seq обрабатывали с помощью программного обеспечения Cellranger pipelines (v3.1.0). Для выравнивания прочтений с эталонным геномом мыши использовали Cellranger count (mm10, 2020-A, от 10x Genomics) и получали количества признаков одной клетки для одной библиотеки.

20

Для данных scTCR-seq считывания TCR выравнивали с эталонным геномом, а аннотацию TCR выполняли с помощью 10x cellranger vdj pipeline с предоставленным эталоном (cellranger-*vdj*-GRCm38-*alts*-ensembl-4.0.0). В целом, для 94% Т-клеток в данных scRNA-seq был определен TCR, и более 70% имели по меньшей мере один полноразмерный продуктивный CDR3 как для TRA, так и для TRB. Клонотип каждой Т-клетки был представлен последовательностями CDR3 бета, а размеры клонов находились в диапазоне от 1 клетки до 580 клеток. Cellranger *agg* применяли для суммирования

25

библиотеки каждого образца для группового анализа с одинаковой эффективной глубиной секвенирования. Для последующего анализа использовали пакет Seurat (3.2.1).

30

Определение потенциальной линии дифференцировки между популяциями Т-клеток, имеющими общий высокий TCR. Monocle (версия 2.0) (PMID: 24658644) использовали для исследования траекторий транскрипции и развития, касающихся различных кластеров CD8+ или CD4+ Т-клеток. Данные необработанных подсчетов совместно с аннотациями кластеров были взяты в качестве входных данных для monocle, а параметры по умолчанию были установлены для запуска нормализации данных и уменьшения размеров. Далее Monocle опирался на кинетику экспрессии генов с помощью подхода реализации

35

обращенного графа и размещал каждую клетку вдоль предполагаемой псевдовременной траектории. Согласно предположению о том, что траектория имеет древовидную структуру, на основе сегмента древовидной структуры идентифицируют функциональное «состояние».

40

Результаты

Ни одно из воздействий не приводило к контролю роста опухоли. Тем не менее, комбинация BGB324 с лечением антителом к PD-1 показала синергический эффект с устойчивым контролем прогрессирования опухоли (Фигура 8А).

- 5 Лечение BGB324 отдельно или в комбинации с антителом к PD-1 увеличивало инфильтрацию TCF1⁺PD-1⁺ CD8⁺ Т-клетками (Фигура 8В).

Иммуногистохимический (ИГХ) анализ показал, что, хотя ингибирование Ax1 отдельно увеличивало количество присутствующих TCF1⁺PD-1⁺ CD8⁺ Т-клеток в опухоли, для того, чтобы преодолеть исключение TCF1⁺CD8⁺ Т-клеток из опухолевых островков, требовалась комбинация с антителом к PD-1 (Фигура 8С). На левых панелях Фигуры 8С видно очень малое количество CD8⁺ клеток. Добавление BGB324 приводит к большой популяции CD8⁺ клеток, но они сгруппированы вместе, исключены из опухолевых островков. После комбинированного лечения CD8⁺ клетки рассеяны по всей опухоли.

15 Для дальнейшего анализа динамических изменений в TME KPL9-3-1 после лечения проводили scRNAseq с парным секвенированием TCR для четырех объединенных образцов из каждой группы лечения, аннотированных репрезентативными маркерами. Субкластеризация CD8⁺ Т-клеток выявила восемь определенных аннотированных субпопуляций.

20 Обогащенные посредством лечения клетки в каждом кластере подсчитывали и сравнивали исходя из количества наблюдаемых клеток, разделенного на ожидаемое количество клеток в каждом кластере (Фигура 8D).

25 Обработанные BGB324 опухоли были значительно обогащены CD8⁺ Т-клетками, экспрессирующими уникальные TCR (клонально размноженными), при этом подобные стволовым клеткам Т-клетки и терминально дифференцированные эффекторные Т-клетки также были повышены. Комбинированная терапия показала тенденцию к обогащению клонально размноженными и терминально дифференцированными эффекторными CD8⁺ Т-клетками.

35 Этот анализ демонстрирует, что подобные стволовым клеткам Т-клетки в наибольшей степени коррелируют с клонально размноженными Т-клетками, которые развиваются с получением пролиферирующих и терминально дифференцированных эффекторных Т-клеток, способных осуществлять прямое уничтожение опухолевых клеток (Фигура 8Е).

Индукцированная бемцентинибом секреция интерферона типа I увеличивает количество TCF1⁺PD-1⁺CD8⁺ Т-клеток

Способы

Полученные из костного мозга клетки (BMDC) (2×10^5) культивировали совместно с 40г облученных опухолевых клеток KPL9-3-1 (2×10^6), с обработкой BGB324 (40 нМ) или без нее. Через 24 часа супернатант клеток собирали для анализа. Концентрацию IFN β измеряли с помощью набора VeriKine-HS Mouse IFN Beta Serum ELISA kit (PBL Assay Science, кат. № 42410) или набора VerKine Human IFN Beta ELISA kit (PBL Assay Science, кат. № 414101) в соответствии с инструкциями производителя. Проводили визуализацию в планшетах путем добавления 100 мкл раствора ТМБ и считывание при 450 нм с помощью SPECTROstarNano (BMG LABTECH).

10 Клетки обрабатывали BGB324 или ДМСО.

Чтобы определить вклад секреции интерферона типа I в опосредованное BGB324 повышение восприимчивости опухолей KPL9-3-1 к лечению антителом к PD-1, рецептор IFN α фармакологически ингибировали.

15

Результаты

BMDC, обработанные BGB324, показали повышенную секрецию интерферона типа 1 β (IFN β) (Фигура 9A). Повышенная секреция IFN β также наблюдалась при совместном культивировании *дефицитных по Axl* BMDC с облученными опухолевыми клетками, а также в опухолевых лизатах.

20

Блокирование рецептора IFN α снижало эффективность комбинированного ингибирования Axl и PD-1 внутри опухоли (Фигура 9B).

25 Блокирование рецептора IFN α уменьшало инфильтрацию TCF1 $^+$ PD-1 $^+$ CD8 $^+$ Т-клеток в ТМЕ (Фигуры 9C-D). Дальнейшее блокирование рецептора IFN α , противодействовало индуцированной BGB324 экспрессии TCF1 $^+$ на CD8 $^+$ Т-клетках в совместных культурах BMDC с CD8 $^+$ Т-клетками OT-1, стимулированными овальбумином, что позволяет предположить, что повышенная экспрессия TCF1 $^+$ на CD8 $^+$ Т-клетках при обработке BGB324 зависит от оси интерферона типа I - IFN α R (Фигура 9E).

30

Индукцированная бемцентинибом секреция интерферона I типа увеличивает количество TCF1 $^+$ PD-1 $^+$ CD8 $^+$ Т-клеток в дефицитных по Axl BMDC

Способы

35 Чтобы продемонстрировать важность ответа IFN типа I, уровень экспрессии TCF1 в CD8 Т-клетках OT-1, стимулированных OVA и культивированных с BMDC +/- IFN α , определяли с помощью проточной цитометрии. Опухолевые ткани иссекали и подвергали расщеплению под действием 2 мг/мл коллагеназы А (Sigma, кат. № SCR136) и 1 мг/мл ДНКазы I (Roche, кат. № 11284932001) при 37° С, скорости встряхивания 150 об/мин в течение 45 мин. Затем расщепленные материалы переносили в клеточное сито с

40

размером ячейки 70 мкм для удаления агрегированных клеток. Расщепленные клетки дважды промывали буфером для FACS, и они были готовы к анализу методом проточной цитометрии.

5 Результаты

Результаты показаны на фигуре 9F. Стимуляция с помощью IFN α повышала экспрессию TCF1 на Т-клетках (Фигура 9G). Эти результаты были фенокопированы с помощью внутриопухолевой инъекции IFN α (Фигура 9H).

10 Заключение

В совокупности эти результаты показывают, что повышенная секреция IFN I в результате ингибирования AXL имеет решающее значение для индукции увеличения популяции TCF1⁺ PD-1⁺CD8⁺ Т-клеток в опухолях KPL9-3-1 для преодоления резистентности к нацеленной на PD-1/PD-L1 терапии.

15

Мутация KRAS и STK11 приводит к высокому содержанию AXL в иммунных клетках опухоли

Способы

20 Был проведен микроматричный анализ тканей 62 пациентов с НМРЛ. 7 пациентов имели мутацию как KRAS, так и STK11. 55 имели KL дикого типа.

Микромассивы ткани (ТМА) были получены с использованием хирургически иссеченных образцов опухоли немелкоклеточной карциномы легкого (ТМА3). ИГХ окрашивание выполняли на срезах ТМА толщиной 4 мкм с помощью автоматической системы Leica Bond RX automated stainer (Leica Biosystems). Демаскирование антигена проводили с помощью Bond ER Solution #1 (Leica Biosystems), эквивалентного цитратному буферу, pH 9,0, в течение 20 мин при 100 °С. Затем срезы инкубировали с антителом к AXL (моноклональное антитело кролика, клон C89E7 Cell Signaling); разведение 1: 300 (1 мкг/мл). Указанное антитело детектировали с помощью набора Bond Polymer Refine Detection (Leica Biosystems) с диаминобензидином (DAB) в качестве хромогена. Все предметные стекла подвергали контрастному окрашиванию гематоксилином, обезвоживали и закрывали покровным стеклом. В качестве внешнего положительного контроля использовали срезы миндалин и нормальной толстой кишки. Каждый случай был проанализирован с помощью стандартной микроскопии иммунных клеток двумя патоморфологами и представлен как процент от площади опухоли, занятый иммунными клетками с цитоплазматической и/или мембранной экспрессией.

Результаты

40 Все пациенты с мутацией KL имели высокий уровень AXL в иммунных клетках опухоли; тогда как среди пациентов с KL дикого типа только у 20 из 55 пациентов наблюдался высокий уровень AXL.

Заключение

Эти результаты демонстрируют, что мутации KRAS и STK11 являются хорошими прогностическими факторами активности AXL. Пациенты с мутациями KRAS и/или STK11 получают пользу от лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM).

5

ПОЛОЖЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующие пронумерованные положения, описывающие аспекты настоящего изобретения, являются частью настоящего описания.

5 Способы отбора субъекта для лечения

101. Способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор
10 выявленных таким образом субъектов для лечения.

102. Способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток,
15 обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

103. Способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: выявление субъектов,
20 которые ранее получали лечение модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и которые не отвечали на лечение ICM; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

104. Способ согласно положению 103, где указанный способ дополнительно включает:
25 выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

105a. Способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi),
30 модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии, включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

105b. Способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi),
35 модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии, включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

40 106. Способ согласно положению 105a или положению 105b, где указанный способ дополнительно включает: выявление субъектов, которые ранее получали лечение комбинацией модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии, при этом лечение комбинацией модулятора иммунной
45 контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии не обеспечивало какой-либо дополнительной пользы по сравнению с лечением химиотерапевтическим агентом и / или лучевой терапией отдельно; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

107. Способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии, включающий: выявление субъектов, которые ранее получали лечение комбинацией модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии, при этом лечение комбинацией модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии не обеспечивало какой-либо дополнительной пользы по сравнению с лечением химиотерапевтическим агентом и / или лучевой терапией отдельно; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

108. Способ согласно положению 107, где указанный способ дополнительно включает: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих сниженной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

Определение подгруппы пациентов

109. Способ согласно любому из предшествующих положений, где указанный способ включает: выявление субъектов, у которых заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

110. Способ согласно любому из предшествующих положений, где указанный способ включает: выявление субъектов, у которых заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется наличием клеток, обладающих сниженной активностью или экспрессией p53; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

111. Способ согласно любому из предшествующих положений, где указанный способ включает: выявление субъектов, у которых заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется повышенной активностью или экспрессией AXL по сравнению с контролем.

Оценка повышенной / сниженной экспрессии

112. Способ согласно любому из предшествующих положений, где повышенную или сниженную экспрессию оценивают путем определения количества копий гена, кодирующего STK11, KRAS или p53, по сравнению с контрольным образцом, при этом увеличение количества копий указывает на повышенный уровень экспрессии, а уменьшение количества копий указывает на сниженный уровень экспрессии.

113. Способ согласно любому из предшествующих положений, где повышенную или сниженную экспрессию оценивают путем определения уровня белка или мРНК STK11, KRAS или p53 по сравнению с контрольным образцом.

114. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модифицированную активность или экспрессию STK11 оценивают путем определения наличия или отсутствия мутации STK11 и / или мутации STK11IP.

115. Способ согласно любому из положений 110-114, где повышенную активность или экспрессию KRAS оценивают путем определения наличия или отсутствия мутации KRAS.
- 5 116. Способ согласно любому из положений 111-115, где сниженную активность или экспрессию p53 оценивают путем определения наличия или отсутствия мутации p53.
117. Способ согласно любому из положений 114-116, где мутация STK11, мутация STK11IP, мутация KRAS и / или мутация p53 представляют собой мутацию, выбранную из:
- 10 (i) мутации в нуклеотидной последовательности, кодирующей STK11, STK11IP, KRAS или p53;
- (ii) мутации в регуляторной последовательности, регулирующей экспрессию нуклеотидной последовательности, кодирующей STK11, STK11IP, KRAS или p53;
- (iii) мутации в нуклеотиде, кодирующем белок, который взаимодействует с продуктом транскрипции гена STK11, STK11IP, KRAS или p53.
- 15 118. Способ согласно любому из положений 114-117, где мутация STK11, мутация STK11IP, мутация KRAS и / или мутация p53 представляет собой мутацию в продукте трансляции гена STK11, STK11IP, KRAS или p53.
- 20 119. Способ согласно любому из положений 114-118, где мутация STK11, мутация STK11IP, мутация KRAS и / или мутация p53 представляет собой мутацию в продукте транскрипции гена STK11, STK11IP, KRAS или p53.
120. Способ согласно любому из положений 114-119, где мутация STK11 представляет собой инактивирующую мутацию.
- 25 121. Способ согласно любому из положений 114-120, где мутация STK11IP представляет собой активирующую мутацию.
- 30 122. Способ согласно любому из положений 115-121, где мутация KRAS представляет собой активирующую мутацию.
123. Способ согласно положению 122, где мутация KRAS представляет собой мутацию в положении G12, при этом указанная мутация KRAS необязательно представляет собой мутацию G12D.
- 35 124. Способ согласно любому из положений 116-123, где мутация p53 представляет собой инактивирующую мутацию.
- 40 125. Способ согласно любому из предшествующих положений, где повышенную или сниженную активность или экспрессию определяют в образце, полученном от субъекта.
126. Способ согласно любому из предшествующих положений, где повышенную или сниженную активность или экспрессию определяют по сравнению с контролем.
- 45 127. Способ согласно положению 126, где контроль представляет собой здоровую ткань, предпочтительно того же типа ткани, что и заболевание, связанное с AXL.

Заболевание, связанное с AXL

128. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, представляет собой пролиферативное заболевание.
- 5 129. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, представляет собой неопластическое заболевание.
130. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, представляет собой солидную опухоль.
- 10 131. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, представляет собой рак.
132. Способ согласно положению 131, где рак выбран из группы, состоящей из: рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, меланомы, мезотелиомы, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), рака поджелудочной железы, рака почки, уротелиальной карциномы и глиобластомы.
- 15 133. Способ согласно положению 131, где рак представляет собой рак легкого.
- 20 134. Способ согласно положению 131, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).
- 25 135. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, не отвечает на лечение модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и не происходит улучшения течения заболевания при введении ICM отдельно или в качестве части схемы лечения, которая не включает AXLi.
- 30 136. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию STK11 и / или мутацию STK11IP.
- 35 137. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию KRAS.
138. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию p53.
- 40 139. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию STK11, мутацию KRAS и мутацию p53.
- 45 140. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию STK11IP, мутацию KRAS и мутацию p53.

141. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, не представляет собой заболевание, связанное с AXL, характеризующееся повышенной активностью или экспрессией KRAS и активностью или экспрессией STK11 и / или p53 дикого типа.
- 5
142. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, не представляет собой заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, имеющих мутацию KRAS; и отсутствием клеток, имеющих мутацию STK11, STK11IP и / или p53.
- 10
143. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, не представляет собой заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, имеющих мутацию KRAS G12C.
- 15
144. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, не представляет собой заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, которые не имеют мутации STK11, STK11IP и / или p53.
- 20
145. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, не представляет собой карциному легкого Льюиса (LLC) или модель опухоли легкого Льюиса.
- Стадия лечения*
- 25
146. Способ согласно любому из предшествующих положений, дополнительно включающий лечение субъекта с применением способа лечения согласно любому из положений 201-285.
- 30
147. Способ согласно любому из положений 101-145, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и / или химиотерапевтического агента и / или применение лучевой терапии.
- 35
148. Способ согласно положению 147, где ингибитор AXL вводят одновременно с модулятором иммунной контрольной точки (ICM).
- 40
149. Способ согласно положению 147, где указанный ингибитор AXL вводят одновременно с модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и / или химиотерапевтическим агентом и / или применением лучевой терапии.
- 45
150. Способ согласно положению 147, где ингибитор AXL вводят отдельно и / или последовательно с модулятором иммунной контрольной точки (ICM).
151. Способ согласно положению 147, где ингибитор AXL вводят отдельно и / или последовательно с модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и / или химиотерапевтическим агентом и / или применением лучевой терапии.

152. Способ согласно положению 147, где ингибитор AXL вводят после введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM).
153. Способ согласно положению 147, где ингибитор AXL вводят после введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и / или после введения химиотерапевтического агента и / или применения лучевой терапии.
154. Способ согласно положению 147, где модулятор иммунной контрольной точки (ICM) вводят после введения ингибитора Axl.
155. Способ согласно положению 147, где модулятор иммунной контрольной точки (ICM) вводят после введения ингибитора AXL и / или после введения химиотерапевтического агента и / или применения лучевой терапии.
156. Способ согласно положению 147, где химиотерапевтический агент и/ или лучевую терапию применяют после введения ингибитора AXL и / или после введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM).
157. Способ согласно положению 147, где:
- i) химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию применяют после введения ингибитора AXL; и
 - ii) модулятор иммунной контрольной точки (ICM) вводят после введения химиотерапевтического агента и / или применения лучевой терапии.
158. Способ согласно положению 147, где указанный способ включает:
- i) введение субъекту ингибитора AXL, при этом модулятор иммунной контрольной точки (ICM) вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; и / или
 - ii) введение субъекту ингибитора AXL, при этом химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию применяли ранее, применяют или будут применять у субъекта.
159. Способ согласно положению 147, где указанный способ включает:
- i) введение субъекту модулятора иммунной контрольной точки (ICM), при этом ингибитор AXL вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; и / или
 - ii) введение субъекту модулятора иммунной контрольной точки (ICM), при этом химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию применяли ранее, применяют или будут применять у субъекта.
160. Способ согласно положению 147, где указанный способ включает:
- i) введение субъекту химиотерапевтического агента и / или применение лучевой терапии, при этом ингибитор AXL вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; и / или
 - ii) введение субъекту химиотерапевтического агента и / или применение лучевой терапии, при этом модулятор иммунной контрольной точки (ICM) вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту.
- AXLi*
161. Способ согласно любому из предшествующих положений, где ингибитор AXL представляет собой соединение формулы (I), представленное в настоящем описании.

162. Способ согласно положению 161, где ингибитор AXL выбран из группы, состоящей из:
- 5 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7-(S)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7-(R)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N5-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N5-(7-(S)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(ацетамидо)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-((2R)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-((метоксикарбонилметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-((2R)-2-(карбоксо)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4-(карбоксо)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-((карбоксиметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 45 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4-(этоксикарбонилметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4-(карбоксиметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7s)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((2-метилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((пропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((1-циклопентилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(2-пропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((3,3-диметилбут-2-ил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(ди(циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((5-хлортиен-2-ил)метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 45 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((2-карбоксифенил)метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-
5 диамина;
1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-
триазол-3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
10 (ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-
3,5-диамина;
1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-
диамина;
15 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-
диамина;
1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
(метилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-
20 диамина;
1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-
диамина; и
1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(2-
25 бутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
или их фармацевтически приемлемых солей.
163. Способ согласно положению 161, где ингибитор AXL представляет собой 1-(6,7-
дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7-(S)-пирролидин-1-ил)-
30 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин или его
фармацевтически приемлемую соль.
164. Способ согласно положению 161, где ингибитор AXL представляет собой
бемцентиниб (BGB324 / R428).
35
165. Способ согласно любому из положений 101-160, где ингибитор AXL выбран из
группы, состоящей из: дуберматиниба (номер CAS 1341200-45-0; UNII 14D65TV20J);
гилтеритиниба (номер CAS 1254053-43-4; UNII 66D92MGC8M); кабозантиниба (номер CAS
849217-68-1; UNII 1C39JW444G); SGI7079 (номер CAS 1239875-86-5); мерестиниба (номер
40 CAS 1206799-15-6; UNII 5OGS5K699E); амуватиниба (номер CAS 850879-09-3; UNII
SO9S6QZB4R); босутиниба (номер CAS 380843-75-4; UNII 5018V4AEZ0); глесатиниба
(номер CAS 936694-12-1; UNII 7Q29OXD98N); форетиниба (номер CAS 849217-64-7; UNII
81FH7VK1C4); и TP0903 (номер CAS 1341200-45-0).
166. Способ согласно любому из положений 101-160, где указанный ингибитор AXL
представляет собой ингибитор AXL, раскрытый в источниках WO2008/083367,
WO2010/083465 или WO2012/028332.
45

167. Способ согласно любому из положений 101-160, где ингибитор AXL представляет собой антитело к AXL.
168. Способ согласно положению 167, где указанное антитело представляет собой антитело к AXL, раскрытое в источниках WO2015/193428, WO2015/193430, WO2016/097370 или WO2016/166296.
169. Способ согласно положению 167, в котором антитело представляет собой антитело против AXL, выбранное из группы, состоящей из: антитела 1613F12, раскрытого в источнике WO2013/064685; антитела 110D7, раскрытого в источнике WO2014/068139; антитела 1003A2, раскрытого в источнике WO2014/068139; антитела 1024G11, раскрытого в источнике WO2014/068139; антитела hu10G5, раскрытого в источнике WO2017/220695; и антитела YW327.6S2, раскрытого в источнике WO2011/159980.
170. Способ согласно положению 167, где указанное антитело содержит 6 CDR, имеющих последовательности SEQ ID Nos. 1-6.
171. Способ согласно положению 167, где указанное антитело содержит 6 CDR, имеющих последовательности SEQ ID Nos. 7-12.
172. Способ согласно положению 167, 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 No. 14, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO.16.
- ICM*
173. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки включает один или более ингибиторов иммунной контрольной точки (IC).
174. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки включает одно или более модулирующих иммунные контрольные точки антител.
175. Способ согласно положению 174, где одно или более модулирующих иммунные контрольные точки антител выбраны из группы, состоящей из: антител к CTLA-4, антител к PD-1, антител к PD-L1, антител к 4-1BB, антител к OX-40, антител к GITR, антител к CD27, антител к CD28, антител к CD40, антител к LAG3, антител к ICOS, антител к TWEAKR, антител к HVEM, антител к TIM-1, антител к TIM-3, антител к VISTA и антител к TIGIT.
176. Способ согласно положению 174, где одно или более из модулирующих иммунные контрольные точки антител выбраны из группы, состоящей из антител к CTLA-4, антител к

PD-1, антител к PD-L1, антител к 4-1BB, антител к OX-40, антител к GITR, антител к CD27, антител к CD40 и антител к LAG3.

5 177. Способ согласно положению 174, где одно или более из модулирующих иммунные контрольные точки антител выбраны из группы, состоящей из антител к CTLA-4, антител к PD-1 и антител к PD-L1.

10 178. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки включает: один или более костимулирующих агонистов Т-клеток и / или один или более агонистов костимулирующих рецепторов дендритных клеток.

15 179. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки включает по меньшей мере два модулятора иммунной контрольной точки.

20 180. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки включает: (i) ингибитор иммунной контрольной точки и (ii) агонист костимулирующего рецептора Т-клеток или агонист костимулирующего рецептора дендритных клеток.

25 181. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки содержит: (i) антитело к CTLA-4 и (ii) антитело к PD-1 и / или антитело к PD-L1.

182. Способ согласно положению 181, где антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб или тремелиумаб.

30 183. Способ согласно положению 181, где антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб или ниволумаб.

35 184. Способ согласно положению 181, где антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб (номер CAS 1380723-44-3), авелумаб (номер CAS 1537032-82-8) или дурвалумаб (номер CAS 1428935-60-7).

40 185. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки содержит или представляет собой: пембролизумаб; ипилимумаб; ипилимумаб и ниволумаб; ипилимумаб и пембролизумаб; тремелиумаб и дурвалумаб.

186. Способ согласно любому из положений 179-185, где по меньшей мере два модулятора иммунной контрольной точки вводят одновременно.

45 187. Способ согласно любому из положений 179-185, где по меньшей мере два модулятора иммунной контрольной точки вводят отдельно и / или последовательно.

Химиотерапевтический агент / лучевая терапия

188. Способ согласно любому из положений 101-104 и 109-187, где лечение включает лечение комбинацией ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии.
- 5 189. Способ согласно любому из положений 105-188, где химиотерапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, который индуцирует иммуногенную гибель раковых клеток.
- 10 190. Способ согласно любому из положений 105-188, где химиотерапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, который индуцирует иммунный ответ у субъекта.
- 15 191. Способ согласно любому из положений 105-188, где химиотерапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, который индуцирует ответ интерферона I типа у субъекта.
192. Способ согласно любому из положений 105-188, где химиотерапевтический агент представляет собой антрациклин.
- 20 193. Способ согласно положению 192, где антрациклин представляет собой доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон или валрубицин.
194. Способ согласно положению 192, где антрациклин представляет собой доксорубицин.
- 25

Способы лечения

- 30 201a. Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий:
- (i) введение субъекту комбинации AXLi и ICM;
- (ii) введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; или
- 35 (iii) введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту;
- при этом заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11.
- 40 201b. Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий:
- (i) введение субъекту комбинации AXLi и ICM;
- (ii) введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; или
- 45 (iii) введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту;

при этом заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS.

- 5 202a. Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий:
- (i) введение субъекту комбинации AXLi и ICM;
 - (ii) введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут
 - 10 вводить субъекту; или
 - (iii) введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут
 - 15 вводить субъекту;
- при этом заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию STK11 или мутацию STK11IP.
- 202b. Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий:
- (i) введение субъекту комбинации AXLi и ICM;
 - 20 (ii) введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут
 - вводить субъекту; или
 - (iii) введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут
 - 25 вводить субъекту;
- при этом заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию KRAS.
- 203a. Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий:
- (i) введение субъекту комбинации AXLi и ICM;
 - (ii) введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут
 - 30 вводить субъекту; или
 - (iii) введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут
 - 35 вводить субъекту;
- при этом субъект был отобран для лечения на основании того, что заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, обладающих сниженной активностью или экспрессией STK11.
- 40 203b. Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий:
- (i) введение субъекту комбинации AXLi и ICM;
 - (ii) введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут
 - 45 вводить субъекту; или
 - (iii) введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут
 - вводить субъекту;

при этом субъект был отобран для лечения на основании того, что заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS.

5

204. Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий:

- 10 (i) введение субъекту комбинации AXLi и ICM;
 (ii) введение субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; или
 (iii) введение субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту;
- 15 при этом субъект был отобран для лечения с помощью способа согласно любому из положений 101-194.

Определение подгруппы пациентов

20 202. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS.

25 203. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется наличием клеток, обладающих сниженной активностью или экспрессией p53.

204. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется повышенной активностью или экспрессией AXL.

30 205. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию KRAS.

35 206. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию p53.

40 207. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию STK11, мутацию KRAS и мутацию p53.

45 208. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, имеющих мутацию STK11IP, мутацию KRAS и мутацию p53.

209. Способ согласно любому из предшествующих положений, где мутация STK11, мутация STK11IP, мутация KRAS и / или мутация p53 представляют собой мутацию, выбранную из:

(i) мутации в нуклеотидной последовательности, кодирующей STK11, STK11IP, KRAS или p53;

(ii) мутации в регуляторной последовательности, регулирующей экспрессию нуклеотидной последовательности, кодирующей STK11, STK11IP, KRAS или p53; или

5 (iii) мутации в нуклеотиде, кодирующем белок, который взаимодействует с продуктом транскрипции гена STK11, STK11IP, KRAS или p53.

210. Способ согласно любому из предшествующих положений, где мутация STK11, мутация STK11IP, мутация KRAS и / или мутация p53 представляет собой мутацию в продукте трансляции гена STK11, STK11IP, KRAS или p53.

211. Способ согласно любому из предшествующих положений, где мутация STK11, мутация STK11IP, мутация KRAS и / или мутация p53 представляет собой мутацию в продукте транскрипции гена STK11, STK11IP, KRAS или p53.

15 212. Способ согласно любому из предшествующих положений, где мутация STK11 представляет собой инактивирующую мутацию.

213. Способ согласно любому из предшествующих положений, где мутация STK11IP представляет собой активирующую мутацию.

214. Способ согласно любому из предшествующих положений, где мутация KRAS представляет собой активирующую мутацию.

25 215. Способ согласно любому из предшествующих положений, где мутация p53 представляет собой инактивирующую мутацию.

216. Способ согласно любому из предшествующих положений, где мутация STK11 приводит к снижению уровня активности или экспрессии белка STK11.

30 217. Способ согласно любому из предшествующих положений, где мутация STK11IP приводит к повышению уровня активности или экспрессии белка STK11IP.

218. Способ согласно любому из предшествующих положений, где мутация STK11IP приводит к изменению профиля активности или экспрессии белка STK11 и / или измененной внутриклеточной локализации белка STK11.

219. Способ согласно любому из предшествующих положений, где мутация KRAS приводит к повышению уровня активности или экспрессии белка KRAS.

40 220. Способ согласно положению 219, где мутация KRAS представляет собой мутацию в положении G12, при этом указанная мутация KRAS необязательно представляет собой мутацию G12D.

45 221. Способ согласно любому из предшествующих положений, где мутация p53 приводит к снижению уровня активности или экспрессии белка p53.

222. Способ согласно любому из предшествующих положений, где повышенную или сниженную активность или экспрессию определяют в образце, полученном от субъекта.
- 5 223. Способ согласно любому из предшествующих положений, где повышенную или сниженную активность или экспрессию определяют по сравнению с контролем.
224. Способ согласно положению 224, где контроль представляет собой здоровую ткань, предпочтительно того же типа ткани, что и заболевание, связанное с AXL.
- 10 *Заболевание, связанное с AXL*
225. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, представляет собой пролиферативное заболевание.
- 15 226. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, представляет собой неопластическое заболевание.
227. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, представляет собой солидную опухоль.
- 20 228. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, представляет собой рак.
229. Способ согласно положению 228, где рак выбран из группы, состоящей из: рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, меланомы, 25 мезотелиомы, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), рака поджелудочной железы, рака почки, уротелиальной карциномы и глиобластомы.
- 30 230. Способ согласно положению 228, где рак представляет собой рак легкого.
231. Способ согласно положению 228, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).
- 35 232. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, не представляет собой заболевание, связанное с AXL, характеризующееся повышенной активностью или экспрессией KRAS и активностью или экспрессией STK11 и / или p53 дикого типа.
- 40 233. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, не представляет собой заболевание, связанное с AXL, характеризующееся: наличием клеток, имеющих мутацию KRAS; и отсутствием клеток, имеющих мутацию STK11, STK11IP и / или p53.
- 45 234. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, не представляет собой заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, имеющих мутацию KRAS G12C.

235. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, не представляет собой заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, которые не имеют мутации STK11, STK11IP и / или p53.
- 5 236. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, не представляет собой карциному легкого Льюиса (LLC) или модель опухоли легкого Льюиса.
- 10 237. Способ согласно любому из предшествующих положений, где заболевание, связанное с AXL, не отвечает на лечение модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и не происходит улучшения течения заболевания при введении ICM отдельно или в качестве части схемы лечения, которая не включает AXLi.
- 15 *AXLi*
238. Способ согласно любому из предшествующих положений, где ингибитор AXL представляет собой соединение формулы (I), представленное в настоящем описании.
239. Способ согласно положению 238, где ингибитор AXL выбран из группы, состоящей из:
- 20 из:
- 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-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-(S)-пирролидин-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-(R)-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-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)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)-N5-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-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)-N5-(7-(S)-пирролидин-1-ил)-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-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-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-(ацетамино)-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-((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;
- 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;
- 45

- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-((метоксикарбонилметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-((2R)-2-(карбоксо)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4-(карбоксиметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4-(карбоксиметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7s)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((2-метилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 45 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((пропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((1-циклопентилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(2-пропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((3,3-диметилбут-2-ил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-((циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(ди(циклогексилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((5-хлортиен-2-ил)метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((2-карбоксифенил)метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((3-бромфенил)метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(3-пентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((2,2-диметилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(ди(циклопентилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((циклопентилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(ди(бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-5-илметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 45 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(3-метилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(2-этилбутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(бут-2-ениламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(бутил(бут-2-енил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N5-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(ди(3-метилбутил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((метилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
- 45 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(2-бутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина; или их фармацевтически приемлемых солей.

240. Способ согласно положению 238, где ингибитор AXL представляет собой 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7-(S)-пирролидин-1-ил)-

6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамин или его фармацевтически приемлемую соль.

241. Способ согласно положению 238, где ингибитор AXL представляет собой бемцентиниб (BGB324 / R428).
5
242. Способ согласно любому из положений 201-237, где ингибитор AXL выбран из группы, состоящей из: дуберматиниба (номер CAS 1341200-45-0; UNII 14D65TV20J); гилтеритиниба (номер CAS 1254053-43-4; UNII 66D92MGC8M); кабозантиниба (номер CAS 849217-68-1; UNII 1C39JW444G); SGI7079 (номер CAS 1239875-86-5); мерестиниба (номер CAS 1206799-15-6; UNII 5OGS5K699E); амуватиниба (номер CAS 850879-09-3; UNII SO9S6QZB4R); босутиниба (номер CAS 380843-75-4; UNII 5018V4AEZ0); глесатиниба (номер CAS 936694-12-1; UNII 7Q29OXD98N); форетиниба (номер CAS 849217-64-7; UNII 81FH7VK1C4); и TP0903 (номер CAS 1341200-45-0).
10
15
243. Способ согласно любому из положений 201-237, где указанный ингибитор AXL представляет собой ингибитор AXL, раскрытый в источниках WO2008/083367, WO2010/083465 или WO2012/028332.
- 20 244. Способ согласно любому из положений 201-237, где ингибитор AXL представляет собой антитело к AXL.
245. Способ согласно положению 244, где указанное антитело представляет собой антитело к AXL, раскрытое в источниках WO2015/193428, WO2015/193430,
25 WO2016/097370 или WO2016/166296.
246. Способ согласно положению 244, в котором антитело представляет собой антитело против AXL, выбранное из группы, состоящей из: антитела 1613F12, раскрытого в источнике WO2013/064685; антитела 110D7, раскрытого в источнике WO2014/068139; антитела 1003A2, раскрытого в источнике WO2014/068139; антитела 1024G11, раскрытого в источнике WO2014/068139; антитела hu10G5, раскрытого в источнике WO2017/220695; и антитела YW327.6S2, раскрытого в источнике WO2011/159980.
247. Способ согласно положению 244, где указанное антитело содержит 6 CDR, имеющих последовательности SEQ ID Nos. 1-6.
35
248. Способ согласно положению 244, где указанное антитело содержит 6 CDR, имеющих последовательности SEQ ID Nos. 7-12.
- 40 249. Способ согласно положению 244, 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;
45 домен VH, имеющий последовательность SEQ ID No. 14, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO.15; или
домен VH, имеющий последовательность SEQ ID No. 14, и домен VL, имеющий последовательность SEQ ID NO.16.

ICM

- 5 250. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки включает один или более ингибиторов иммунной контрольной точки (IC1).
- 10 251. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки включает одно или более модулирующих иммунные контрольные точки антител.
- 15 252. Способ согласно положению 251, где одно или более модулирующих иммунные контрольные точки антител выбраны из группы, состоящей из: антител к CTLA-4, антител к PD-1, антител к PD-L1, антител к 4-1BB, антител к OX-40, антител к GITR, антител к CD27, антител к CD28, антител к CD40, антител к LAG3, антител к ICOS, антител к TWEAKR, антител к HVEM, антител к TIM-1, антител к TIM-3, антител к VISTA и антител к TIGIT.
- 20 253. Способ согласно положению 251, где одно или более из модулирующих иммунные контрольные точки антител выбраны из группы, состоящей из антител к CTLA-4, антител к PD-1, антител к PD-L1, антител к 4-1BB, антител к OX-40, антител к GITR, антител к CD27, антител к CD40 и антител к LAG3.
- 25 254. Способ согласно положению 251, где одно или более из модулирующих иммунные контрольные точки антител выбраны из группы, состоящей из антител к CTLA-4, антител к PD-1 и антител к PD-L1.
- 30 255. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки включает: один или более костимулирующих агонистов Т-клеток и / или один или более агонистов костимулирующих рецепторов дендритных клеток.
- 35 256. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки включает по меньшей мере два модулятора иммунной контрольной точки.
- 40 257. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки включает: (i) ингибитор иммунной контрольной точки и (ii) агонист костимулирующего рецептора Т-клеток или агонист костимулирующего рецептора дендритных клеток.
- 45 258. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки включает: (i) антитело к CTLA-4 и (ii) антитело к PD-1 и / или антитело к PD-L1.
259. Способ согласно положению 258, где антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб или тремелимумаб.

260. Способ согласно положению 258, где антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб или ниволумаб.
- 5 261. Способ согласно положению 258, где антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб (номер CAS 1380723-44-3), авелумаб (номер CAS 1537032-82-8) или дурвалумаб (номер CAS 1428935-60-7).
- 10 262. Способ согласно любому из предшествующих положений, где модулятор иммунной контрольной точки содержит или представляет собой: пембролизумаб; ипилимумаб; ипилимумаб и ниволумаб; ипилимумаб и пембролизумаб; тремелилумаб и дурвалумаб.
- 15 263. Способ согласно любому из положений 256-262, где по меньшей мере два модулятора иммунной контрольной точки вводят одновременно.
264. Способ согласно любому из положений 256-262, где по меньшей мере два модулятора иммунной контрольной точки вводят отдельно и / или последовательно.
- Трехкомпонентная комбинация с химиотерапевтическим агентом / лучевой терапией*
- 20 265. Способ согласно любому из предшествующих положений, где субъект получает лечение с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и / или лучевой терапии.
- 25 266. Способ согласно положению 265, где химиотерапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, который индуцирует иммуногенную гибель раковых клеток.
- 30 267. Способ согласно любому из положений 265-266, где химиотерапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, который индуцирует иммунный ответ у субъекта.
- 35 268. Способ согласно любому из положений 265-267, где химиотерапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, который индуцирует ответ интерферона I типа у субъекта.
269. Способ согласно любому из положений 265-268, где химиотерапевтический агент представляет собой антрациклин.
- 40 270. Способ согласно положению 269, где антрациклин представляет собой доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон или валрубицин.
271. Способ согласно положению 269, где антрациклин представляет собой доксорубицин.
- 45 272. Способ согласно любому из положений 265-271, где лечение заболевания, связанного с AXL, комбинацией модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента не обеспечивает какой-либо дополнительной пользы по сравнению с лечением химиотерапевтическим агентом отдельно.

Особенности схемы введения

273. Способ согласно любому из положений 201-272, где ингибитор AXL вводят одновременно с модулятором иммунной контрольной точки (ICM).
- 5
274. Способ согласно любому из положений 265-272, где ингибитор AXL вводят одновременно с модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и / или химиотерапевтическим агентом и / или применением лучевой терапии.
- 10
275. Способ согласно любому из положений 201-272, где ингибитор AXL вводят отдельно и / или последовательно с модулятором иммунной контрольной точки (ICM).
276. Способ согласно любому из положений 265-272, где ингибитор AXL вводят отдельно и / или последовательно с модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и / или химиотерапевтическим агентом и / или применением лучевой терапии.
- 15
277. Способ согласно любому из положений 201-272, где ингибитор AXL вводят после введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM).
- 20
278. Способ согласно любому из положений 265-272, где ингибитор AXL вводят после введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и / или после введения химиотерапевтического агента и / или применения лучевой терапии.
279. Способ согласно любому из положений 201-272, где модулятор иммунной контрольной точки (ICM) вводят после введения ингибитора Axl.
- 25
280. Способ согласно любому из положений 265-272, где модулятор иммунной контрольной точки (ICM) вводят после введения ингибитора Axl и / или после введения химиотерапевтического агента и / или применения лучевой терапии.
- 30
281. Способ согласно любому из положений 265-272, где химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию применяют после введения ингибитора AXL и / или после введения модулятора иммунной контрольной точки (ICM).
- 35
282. Способ согласно любому из положений 265-272, где:
 химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию применяют после введения ингибитора AXL; и
 модулятор иммунной контрольной точки (ICM) вводят после введения химиотерапевтического агента и / или применения лучевой терапии.
- 40
283. Способ согласно любому из положений 265-272, где указанный способ включает:
 i) введение субъекту ингибитора AXL, при этом модулятор иммунной контрольной точки (ICM) вводили ранее, вводят или будут вводить субъекту; и / или
 ii) введение субъекту ингибитора AXL, при этом химиотерапевтический агент и / или лучевую терапию применяли ранее, применяют или будут применять у субъекта.
- 45
284. Способ согласно любому из положений 265-272, где указанный способ включает:

элемент, который обладает избирательностью в отношении STK11, STK11IP, KRAS или p53.

- 5 310. Реагент или набор для применения согласно любому из положений 306-308, где реагент для определения представляет собой антитело, зонд на основе нуклеиновой кислоты или праймер для кПЦР.

10 ***Швейцарский формат***

401. Применение ингибитора AXL для получения лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, где указанное лечение включает способ лечения заболевания, связанного с AXL, согласно любому из положений 201-285.
- 15 402. Применение модулятора иммунной контрольной точки (ICM) для получения лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, где указанное лечение включает способ лечения заболевания, связанного с AXL, согласно любому из положений 201-285.
- 20 403. Применение ингибитора AXL и модулятора иммунной контрольной точки (ICM) для получения лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, где указанное лечение включает способ лечения заболевания, связанного с AXL, согласно любому из положений 201-285.
- 25 404. Применение химиотерапевтического агента для получения лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, где указанное лечение включает способ лечения заболевания, связанного с AXL, согласно любому из положений 265-285.
- 30 405. Применение ингибитора AXL, модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента для получения лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, где указанное лечение включает способ лечения заболевания, связанного с AXL, согласно любому из положений 265-285.
- 35 406. Применение реагента для определения активности, экспрессии или количества STK11, STK11IP, KRAS или p53 для получения набора или теста для применения в способе отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM).
- 40 407. Применение 1, 2, 3, 4 или более реагентов для определения активности, экспрессии или количества одного или более из STK11, STK11IP, KRAS или p53 для получения набора для применения в способе отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM).
- 45 408. Применение согласно положению 406 или положению 407, где способ отбора представляет собой способ согласно любому из положений 101-194.

409. Применение согласно любому из положений 406-408, где каждый реагент для определения представляет собой специфичный связывающий элемент, который обладает избирательностью в отношении STK11, STK11IP, KRAS или p53.

- 5 410. Применение согласно любому из положений 406-408, где реагент для определения представляет собой антитело, зонд на основе нуклеиновой кислоты или праймер для кПЦР.

10

Наборы

501. Набор, содержащий ингибитор AXL и модулятор иммунной контрольной точки (ICM), для применения в способе лечения заболевания, связанного с Axl, согласно любому из положений 201-285.

15

502. Набор, содержащий ингибитор AXL, модулятор иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтический агент, для применения в способе лечения заболевания, связанного с Axl, согласно любому из положений 265-285.

20

503. Набор, содержащий химиотерапевтический агент и ингибитор AXL и / или модулятор иммунной контрольной точки (ICM), для применения в способе лечения заболевания, связанного с Axl, согласно любому из положений 265-285.

25

Способы прогнозирования

601a. Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: определение: i) наличия или отсутствия мутации STK11 и / или ii) уровня

- 30 активности или экспрессии STK11 у субъекта или в образце, полученном от субъекта; при этом наличие мутации STK11 и / или измененный уровень активности или экспрессии STK11 указывает на восприимчивость к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM).

35

601b. Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: определение: i) наличия или отсутствия мутации KRAS и / или ii) уровня

- 40 активности или экспрессии KRAS у субъекта или в образце, полученном от субъекта; при этом наличие мутации KRAS и / или повышенный уровень активности или экспрессии KRAS указывает на восприимчивость к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM).

602a. Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению с помощью способа согласно любому из положений 201-285, включающий:

- 45 определение: i) наличия или отсутствия мутации STK11 и / или ii) уровня активности или экспрессии STK11 у субъекта или в образце, полученном от субъекта;

при этом наличие мутации STK11 и / или измененный уровень активности или экспрессии STK11 указывает на восприимчивость к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM).

- 5 602b. Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению с помощью
способа согласно любому из положений 201-285, включающий:
определение: i) наличия или отсутствия мутации KRAS и / или ii) уровня
активности или экспрессии KRAS у субъекта или в образце, полученном от субъекта;
при этом наличие мутации KRAS и / или повышенный уровень активности или
10 экспрессии KRAS указывает на восприимчивость к лечению комбинацией ингибитора AXL
(AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM).
603. Способ согласно любому из предшествующих положений, где указанный способ
дополнительно включает:
15 определение: i) наличия или отсутствия мутации KRAS и / или ii) уровня
активности или экспрессии KRAS у субъекта или в образце, полученном от субъекта;
при этом наличие мутации KRAS и / или повышенный уровень активности или
экспрессии KRAS указывает на восприимчивость к лечению комбинацией ингибитора AXL
(AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM).
20
604. Способ согласно любому из предшествующих положений, где указанный способ
дополнительно включает:
определение: i) наличия или отсутствия мутации p53 и / или ii) уровня активности
или экспрессии p53 у субъекта или в образце, полученном от субъекта;
25 при этом наличие мутации p53 и / или сниженный уровень активности или
экспрессии p53 указывает на восприимчивость к лечению комбинацией ингибитора AXL
(AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM).
605. Способ по любому из предшествующих положений, где указанный способ
30 включает:
определение уровня активности или экспрессии AXL у субъекта или в образце,
полученном от субъекта;
при этом повышенный уровень активности или экспрессии AXL указывает на
восприимчивость к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной
35 контрольной точки (ICM).
606. Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению комбинацией
ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий
тестирование субъектов с помощью способа согласно любому из положений 101-194.
40
607. Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению с помощью
способа согласно любому из положений 201-285, включающий тестирование субъектов с
помощью способа согласно любому из положений 101-194.
- 45 608. Способ согласно любому из положений 601-607, дополнительно включающий
лечение субъекта, который, как определено, является восприимчивым к лечению с
помощью способа согласно любому из положений 201-285.

* * *

700. Способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся снижением количества присутствующих CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

701. Способ согласно положению 700, где указанный способ дополнительно включает: выявление субъектов, которые ранее получали лечение модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и которые не отвечали на лечение ICM; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.

702. Способ согласно положению 700 или положению 701, дополнительно включающий способ согласно любому из положений 109 – 194.

* * *

800. Способ увеличения популяции желаемых Т-клеток у субъекта, включающий лечение субъекта ингибитором AXL (AXLi).

801. Способ согласно положению 800, где желаемая популяция Т-клеток представляет собой популяцию CD8⁺ Т-клеток.

802. Способ по п. 800 или 801, где желаемая популяция Т-клеток представляет собой популяцию TCF1⁺PD-1⁺CD8⁺ Т-клеток.

803. Способ согласно любому из положений 800-802, где субъект дополнительно получает лечение с применением ингибитора иммунной контрольной точки, описанного в любом из положений 250 – 264.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Выше процитирован ряд публикаций для более полного описания и раскрытия настоящего изобретения и уровня техники, к которому относится настоящее изобретение. Полные ссылки на эти источники представлены ниже. Полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящую заявку.

- Rothlin CV, Ghosh S, Zuniga EI, Oldstone MB, Lemke G. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. *Cell*. 2007;131(6):1124-36.
- Morén A et al, Negative regulation of TGF β signaling by the kinase LKB1 and the scaffolding protein LIP1., *J Biol Chem*. 2011 Jan 7;286(1):341-53
- Huang MT, Liu WL, Lu CW, Huang JJ, Chuang HL, Huang YT, et al. Feedback regulation of IFN- α /beta signaling by Axl receptor tyrosine kinase modulates HBV immunity. *Eur J Immunol*. 2015;45(6):1696-705.
- Chen J, Yang YF, Yang Y, Zou P, Chen J, He Y, et al. AXL promotes Zika virus infection in astrocytes by antagonizing type I interferon signalling. *Nature microbiology*. 2018;3(3):302-9.
- Galluzzi L, Buque A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer cell*. 2015;28(6):690-714.
- Yan Y, Kumar AB, Finnes H, Markovic SN, Park S, Dronca RS, et al. Combining Immune Checkpoint Inhibitors With Conventional Cancer Therapy. *Front Immunol*. 2018;9:1739.
- Emens LA, Adams S, Loi S, Schneeweiss A, Rugo HS, Winer EP, et al. IMpassion130: a Phase III randomized trial of atezolizumab with nab-paclitaxel for first-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):TPS1104-TPS.
- Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;378(22):2078-92.
- Shackelford et al. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. *Nat Rev Cancer* 2009;9:563–75.
- Skoulidis et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2018 Jul;8(7):822-835
- Skoulidis et al. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2019a Sep;19(9):495-509.
- Skoulidis et al. Fine-Tuning Checkpoint Inhibition: Biomarkers of Response and Resistance", 2019 ASCO Annual Meeting, *J Clin Oncol* 37, 2019b (suppl; abstr 102)
- Sistigu A, Yamazaki T, Vacchelli E, Chaba K, Enot DP, Adam J, et al. Cancer cell-autonomous contribution of type I interferon signaling to the efficacy of chemotherapy. *Nat Med*. 2014;20(11):1301-9.
- Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O, Smyth MJ, Kroemer G. Type I interferons in anticancer immunity. *Nature reviews Immunology*. 2015;15(7):405-14.
- Zhao and Xu. Targeting the LKB1 Tumor Suppressor. *Curr Drug Targets*. 2014 Jan; 15(1): 32–52.

Yang et al. New Horizons in KRAS-Mutant Lung Cancer: Dawn After Darkness. *Front Oncol.* 2019; 9: 953.

Jancik et al. Clinical Relevance of KRAS in Human Cancers. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010: 150960.

5 Joerger & Fersht. The p53 Pathway: Origins, Inactivation in Cancer, and Emerging Therapeutic Approaches. *Annu Rev Biochem.* 2016 Jun 2;85:375-404.

Dunn et al. Pisces: an accurate and versatile variant caller for somatic and germline next-generation sequencing data. *Bioinformatics.* 2019 May 1;35(9):1579-1581.

10 Reva et al. Predicting the functional impact of protein mutations: application to cancer genomics. *Nucleic Acids Res.* 2011 Sep 1;39(17):e118.

Стандартные методы молекулярной биологии см. в источнике Sambrook, J., Russel, D.W. Molecular Cloning, A Laboratory Manual. 3 ed. 2001, Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press

15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Ингибитор AXL (AXLi) и модулятор иммунной контрольной точки (ICM) для применения для лечения заболевания, связанного с AXL, причем указанное
5 заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и/или причем указанное заболевание, связанное с AXL, характеризуется наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS, и при этом указанные AXLi и ICM предназначены для введения отдельно,
10 последовательно или одновременно.
2. Ингибитор AXL (AXLi) и модулятор иммунной контрольной точки (ICM) для применения для лечения заболевания, связанного с AXL, причем указанное
лечение включает: выявление субъектов, которые ранее получали лечение ICM и
15 которые не отвечали на лечение указанным ICM или не получали от него пользу; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения, при этом указанные AXLi и ICM предназначены для введения отдельно, последовательно или одновременно.
- 20 3. Ингибитор AXL (AXLi) и модулятор иммунной контрольной точки (ICM) для применения для лечения заболевания, связанного с AXL, при этом указанное заболевание, связанное с AXL, характеризуется снижением количества присутствующих CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1, и при этом указанные AXLi и ICM предназначены для введения отдельно,
25 последовательно или одновременно.
4. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что указанное применение дополнительно включает введение химиотерапевтического агента и/или проведение лучевой терапии.
30
5. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что указанное заболевание, связанное с AXL, дополнительно характеризуется:
35 i) наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS;
ii) наличием клеток, обладающих пониженной активностью или экспрессией p53; и/или
iii) наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией AXL.

6. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что повышенную или пониженную экспрессию оценивают путем:
- i) определения количества копий гена, кодирующего STK11, KRAS или p53, по сравнению с контрольным образцом; и/или
 - 5 ii) определения уровня белка или мРНК STK11, KRAS или p53 по сравнению с контрольным образцом.
7. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что модифицированную активность или экспрессию STK11 оценивают путем
- 10 определения наличия или отсутствия мутации STK11 и/или мутации STK11IP.
8. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что активность и/или экспрессия STK11 снижены по сравнению с таковыми в контрольном образце.
- 15
9. AXLi и ICM для применения по п. 7 или п. 8, отличающиеся тем, что мутация STK11 или мутация STK11IP представляет собой:
- i) мутацию в нуклеотидной последовательности, кодирующей STK11 или STK11IP;
 - 20 ii) мутацию в регуляторной последовательности, регулирующей экспрессию нуклеотидной последовательности, кодирующей STK11 или STK11IP;
 - iii) мутацию в нуклеотиде, кодирующем белок, который взаимодействует с продуктом транскрипции гена STK11 или STK11IP;
 - iv) мутацию в продукте трансляции гена STK11 или STK11IP; и/или
 - 25 v) мутацию в продукте транскрипции гена STK11 или STK11IP.
10. AXLi и ICM для применения по любому из пп. 7-9, отличающиеся тем, что мутация STK11 представляет собой инактивирующую мутацию и/или мутация STK11IP представляет собой активирующую мутацию.
- 30
11. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что повышенную или сниженную активность, экспрессию или популяцию определяют в образце, полученном от субъекта.
- 35
12. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что повышенную или сниженную активность, экспрессию или популяцию определяют по сравнению с контролем.
- 40
13. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что указанное заболевание, связанное с AXL, представляет собой рак, предпочтительно рак, выбранный из группы, состоящей из: рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы, меланомы, мезотелиомы, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), рака поджелудочной железы, рака почки, уротелиальной карциномы и глиобластомы.

14. AXLi и ICM для применения по п. 13, отличающиеся тем, что указанный рак представляет собой рак легкого, предпочтительно немелкоклеточный рак легкого.
- 5 15. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, дополнительно включающего введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и/или химиотерапевтического агента и/или применение лучевой терапии.
- 10 16. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что указанный ингибитор AXL выбран из группы, состоящей из:
- 15 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7-(S)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7-(R)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5Н-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(3-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N5-(7-(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N5-(7-(S)-пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(ацетамидо)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-((2R)-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-((метоксикарбонилметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 45 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-((2R)-2-(карбоксо)пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4-
(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-
бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 5 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4-
(карбоксии)пиперидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-
ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 10 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-
((карбоксиметил)(метил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-
бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 15 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4-
(этоксикарбонилметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-
бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 20 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-(4-
(карбоксиметил)пиперазин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-
бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 25 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-(7-
(пирролидин-1-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-1-ил)-1Н-
1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
амино-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-
3,5-диамина;
- 35 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-
2-ил)-1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 40 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((2-
метилпропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-
1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 45 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
((пропил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-
триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
(дипропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-
1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
(диэтиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-
триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-
1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-
(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-
1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((1-
циклопентилэтил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-
1Н-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5Н-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(2-
пропиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-2-ил)-1Н-1,2,4-
триазол-3,5-диамина;

- 1-(6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(2-этилбутиламино)-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-((7S)-7-(бут-2-ениламино)-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-((7S)-7-(бутил(бут-2-енил)амино)-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-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N5-((7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-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-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-амино-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-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(диметиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 30 1-(6,7-дигидро-5H-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(диэтиламино)-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-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(дипропиламино)-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-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(ди(циклопропилметил)амино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 45 1-(6,7-дигидро-5H-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(ди(3-метилбутил)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-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(циклобутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(циклогексиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- 1-(6,7-дигидро-5H-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-((метилэтил)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-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(циклопентиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина; и
- 1-(6,7-дигидро-5H-пиридо[2',3':6,7]циклогепта[1,2-с]пиридазин-3-ил)-N3-((7S)-7-(2-бутиламино)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-2-ил)-1H-1,2,4-триазол-3,5-диамина;
- или их фармацевтически приемлемых солей.

17. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что указанный ингибитор AXL:
- i) представляет собой бемцентиниб (BGB324 / R428); или
 - ii) выбран из группы, состоящей из: дуберматиниба (номер CAS 1341200-45-0; UNII 14D65TV20J); гилтеритиниба (номер CAS 1254053-43-4; UNII 66D92MGC8M); кабозантиниба (номер CAS 849217-68-1; UNII 1C39JW444G); SGI7079 (номер CAS 1239875-86-5); мерестиниба (номер CAS 1206799-15-6; UNII 5OGS5K699E); амуватиниба (номер CAS 850879-09-3; UNII SO9S6QZB4R); босутиниба (номер CAS 380843-75-4; UNII 5018V4AEZ0); глесатиниба (номер CAS 936694-12-1; UNII 7Q29OXD98N); форетиниба (номер CAS 849217-64-7; UNII 81FH7VK1C4); и TP0903 (номер CAS 1341200-45-0); или
 - iii) представляет собой антитело к AXL.
18. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что указанный модулятор иммунной контрольной точки включает один или более ингибиторов иммунной контрольной точки (ICI), при этом указанный модулятор иммунной контрольной точки необязательно выбран из группы, состоящей из: антител к CTLA-4, антител к PD-1, антител к PD-L1, антител к 4-1BB, антител к OX-40, антител к GITR, антител к CD27, антител к CD28, антител к CD40, антител к LAG3, антител к ICOS, антител к TWEAKR, антител к HVEM, антител к TIM-1, антител к TIM-3, антител к VISTA и антител к TIGIT.
19. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что указанный модулятор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из антител к CTLA-4, антител к PD-1 и антител к PD-L1.
20. AXLi и ICM для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что указанный модулятор иммунной контрольной точки содержит или представляет собой: пембролизумаб; ипилимумаб; ипилимумаб и ниволумаб; ипилимумаб и пембролизумаб; тремелилумаб и дурвалумаб.
21. AXLi и ICM для применения по любому из пп. 4-20, отличающиеся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, который индуцирует иммуногенную гибель раковых клеток.
22. AXLi и ICM для применения по любому из пп. 4-21, отличающиеся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент, который индуцирует иммунный ответ у субъекта, при этом указанный химиотерапевтический агент необязательно представляет собой химиотерапевтический агент, который индуцирует ответ интерферона типа I у указанного субъекта.
23. AXLi и ICM для применения по любому из пп. 4-22, отличающиеся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой антрациклин, при этом указанный антрациклин необязательно представляет собой доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон или валрубицин, предпочтительно доксорубицин.

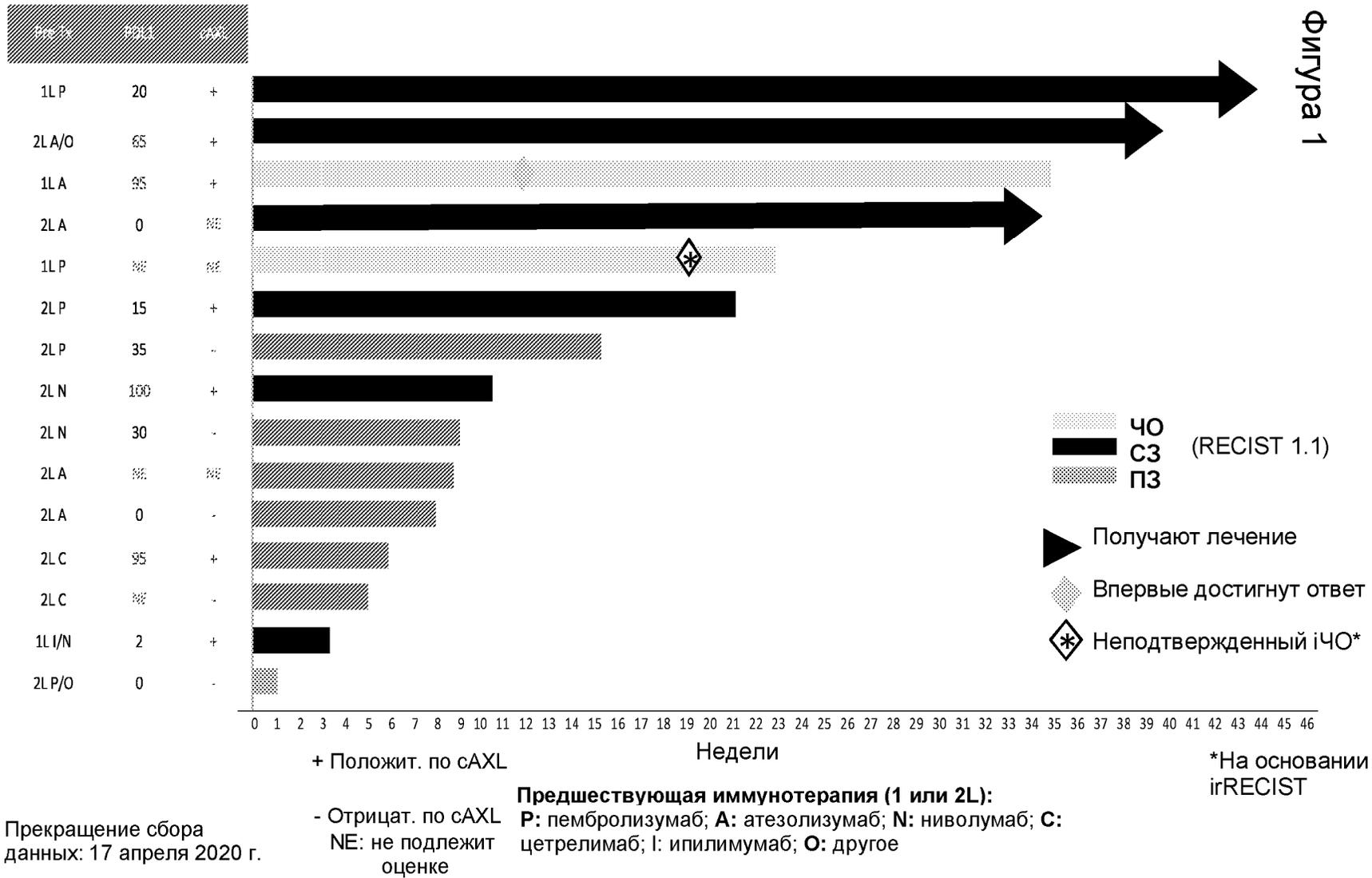
24. Способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих модифицированной активностью или экспрессией STK11; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.
25. Способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.
26. Способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: выявление субъектов, которые ранее получали лечение модулятором иммунной контрольной точки (ICM) и которые не отвечали на лечение указанным ICM или не получали от него пользы; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.
27. Способ отбора субъекта для лечения комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий: выявление субъектов, имеющих заболевание, связанное с AXL, характеризующееся снижением количества присутствующих CD8⁺ клеток, обладающих активностью или экспрессией TCF1; и отбор выявленных таким образом субъектов для лечения.
28. Способ увеличения популяции желаемых Т-клеток у субъекта, включающий лечение указанного субъекта ингибитором AXL (AXLi).
29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что желаемая популяция Т-клеток представляет собой популяцию CD8⁺ Т-клеток.
30. Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий:
- (i) введение указанному субъекту комбинации AXLi и ICM;
 - (ii) введение указанному субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут вводить указанному субъекту; или
 - (iii) введение указанному субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут вводить указанному субъекту;
- при этом указанное заболевание, связанное с AXL, характеризуется: наличием клеток, обладающих сниженной активностью или экспрессией STK11; и/или наличием клеток, имеющих мутацию STK11 и/или мутацию STK11IP;

при этом указанный субъект необязательно был отобран для лечения с помощью способа, определенного в любом из пп. 1-23.

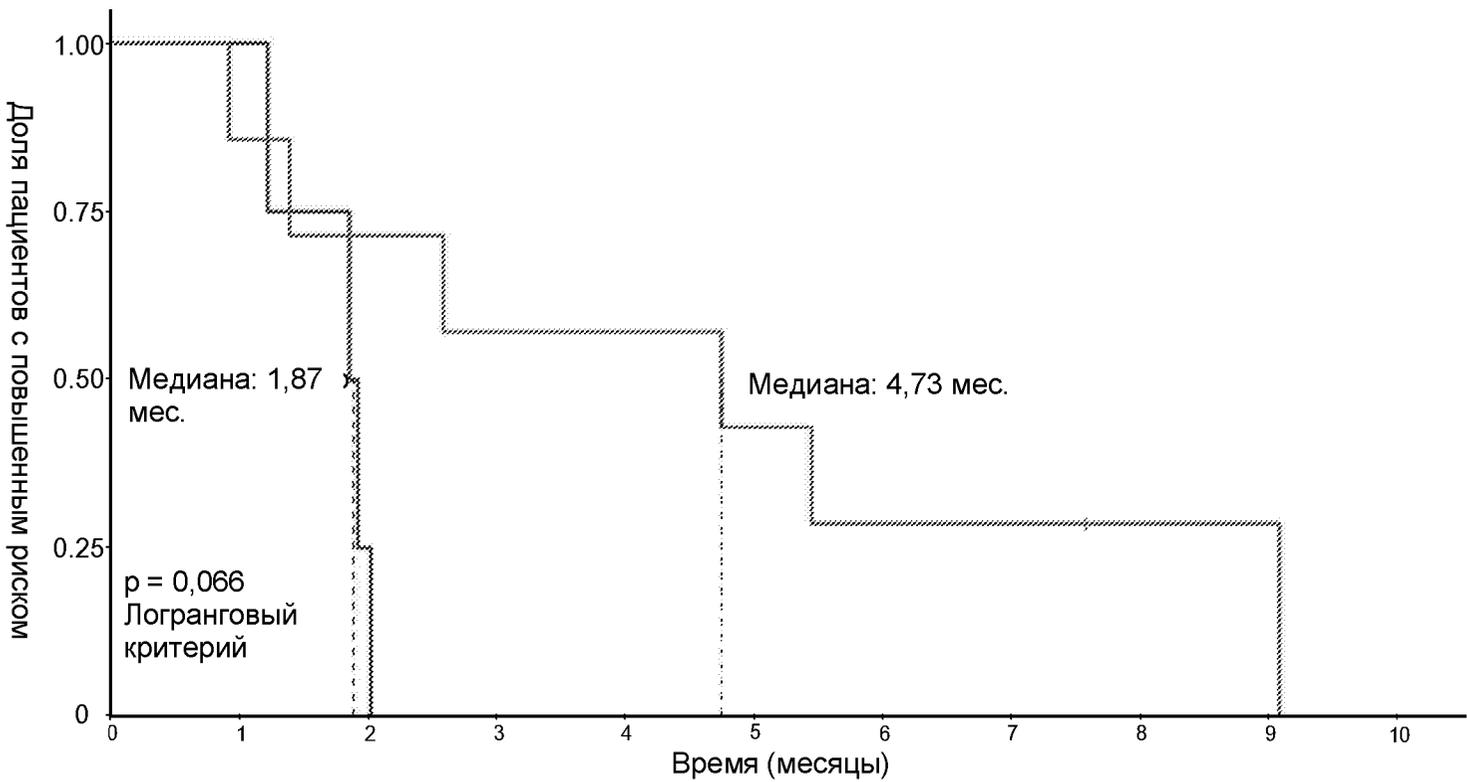
- 5 31. Способ лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий:
- (i) введение указанному субъекту комбинации AXLi и ICM;
- (ii) введение указанному субъекту AXLi, при этом ICM вводили ранее, вводят или будут вводить указанному субъекту; или
- 10 (iii) введение указанному субъекту ICM, при этом AXLi вводили ранее, вводят или будут вводить указанному субъекту;
- при этом указанное заболевание, связанное с AXL, характеризуется: наличием клеток, обладающих повышенной активностью или экспрессией KRAS; и/или наличием клеток, обладающих мутацией KRAS;
- 15 при этом указанный субъект необязательно был отобран для лечения с помощью способа, определенного в любом из пп. 1-23.
- 20 32. Способ по п. 30 или п. 31, отличающийся тем, что указанный субъект получает лечение с применением комбинации ингибитора AXL (AXLi), модулятора иммунной контрольной точки (ICM) и химиотерапевтического агента и/или лучевой терапии.
33. Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий:
- 25 определение: i) наличия или отсутствия мутации STK11 и/или мутации STK11IP; и/или ii) уровня активности или экспрессии STK11 у указанного субъекта или в образце, полученном от указанного субъекта;
- при этом наличие мутации STK11, и/или наличие мутации STK11IP, и/или измененный уровень активности или экспрессии STK11 указывает на восприимчивость к
- 30 лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), предпочтительно при этом измененный уровень активности или экспрессии STK11 представляет собой сниженный уровень активности или экспрессии STK11.
- 35 34. Способ прогнозирования восприимчивости субъекта к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), включающий:
- определение: i) наличия или отсутствия мутации KRAS и/или ii) уровня активности или экспрессии STK11 у указанного субъекта или в образце, полученном от указанного
- 40 субъекта;

при этом наличие мутации KRAS и/или повышенный уровень активности или экспрессии STK11 указывает на восприимчивость к лечению комбинацией ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM).

- 5 35. Способ лечения заболевания, связанного с AXL, у нуждающегося в таком лечении субъекта, включающий введение указанному субъекту комбинации ингибитора AXL (AXLi) и модулятора иммунной контрольной точки (ICM), при этом AXLi и ICM могут быть введены указанному субъекту одновременно, отдельно или последовательно.
- 10 36. Ингибитор AXL (AXLi) и модулятор иммунной контрольной точки (ICM) для применения для лечения у субъекта заболевания, связанного с AXL, при этом AXLi и ICM могут быть введены указанному субъекту одновременно, отдельно или последовательно.

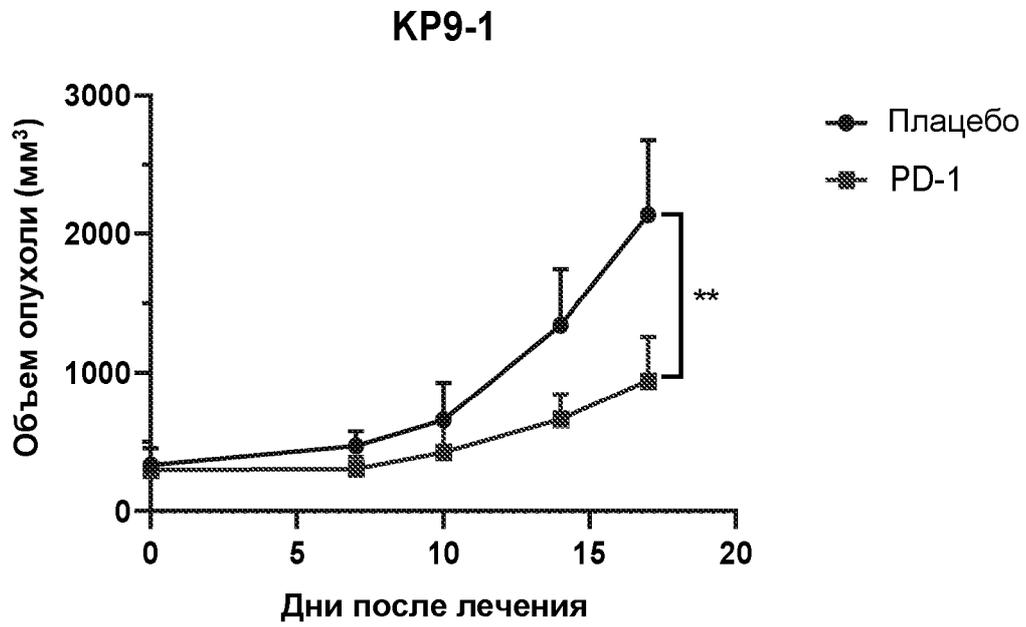


Фигура 1

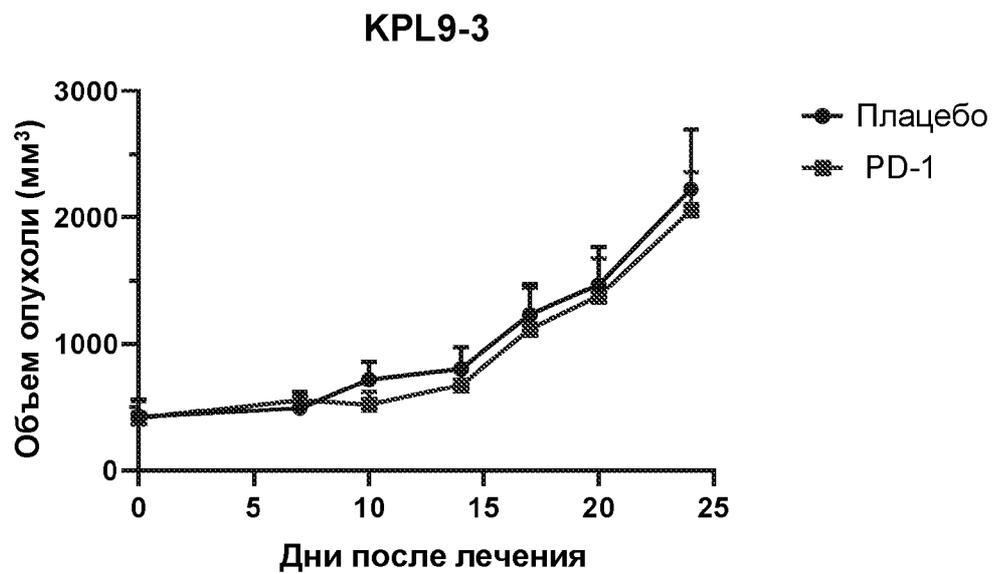


Фигура 2

Фигура 3

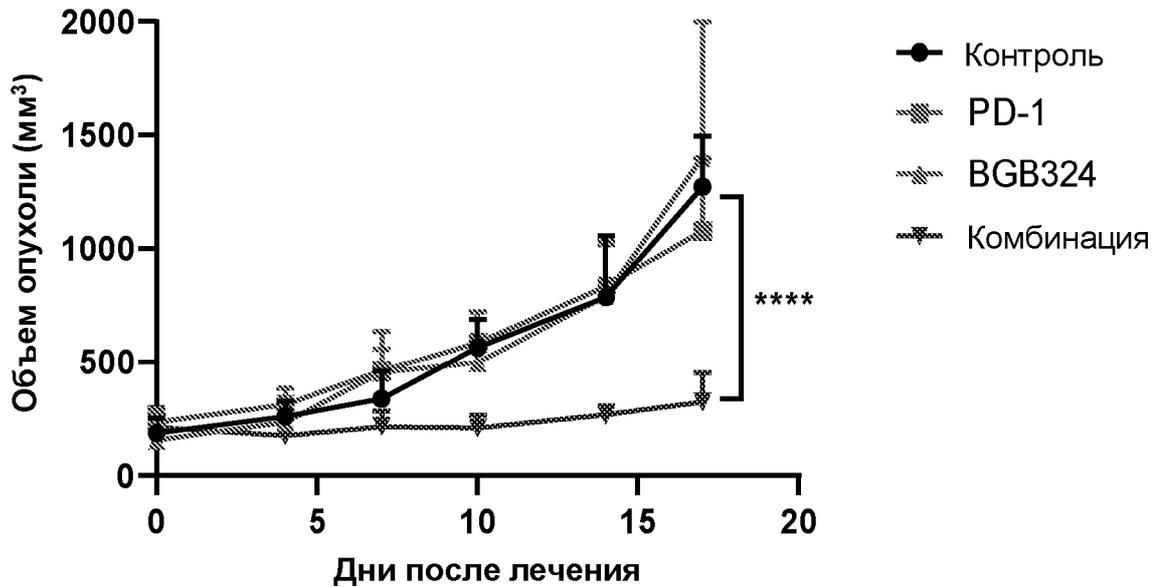


Фигура 4



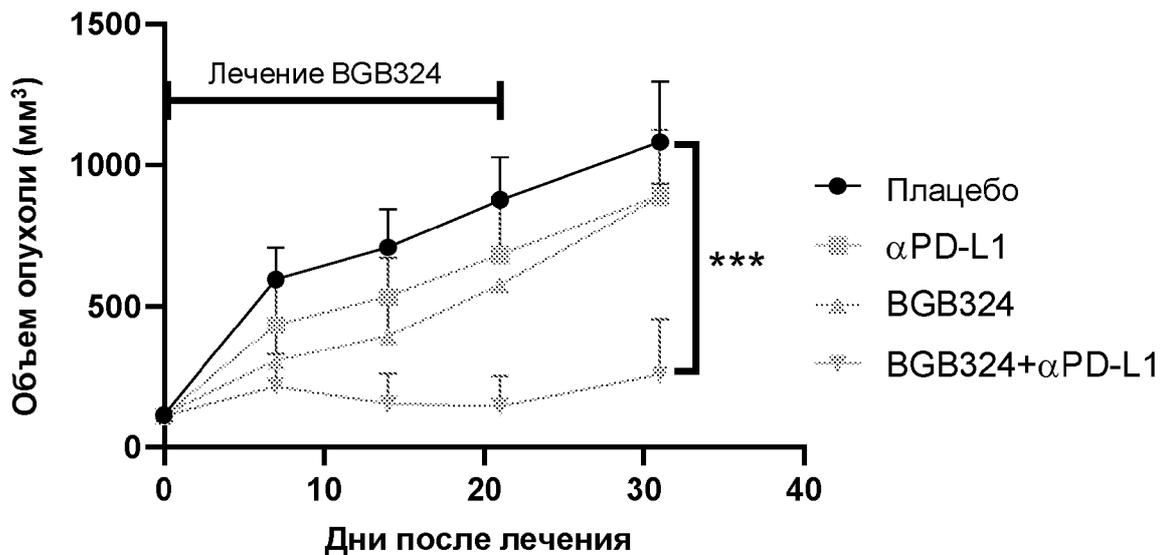
Фигура 5

Исследование комбинированного лечения при KPL9-3

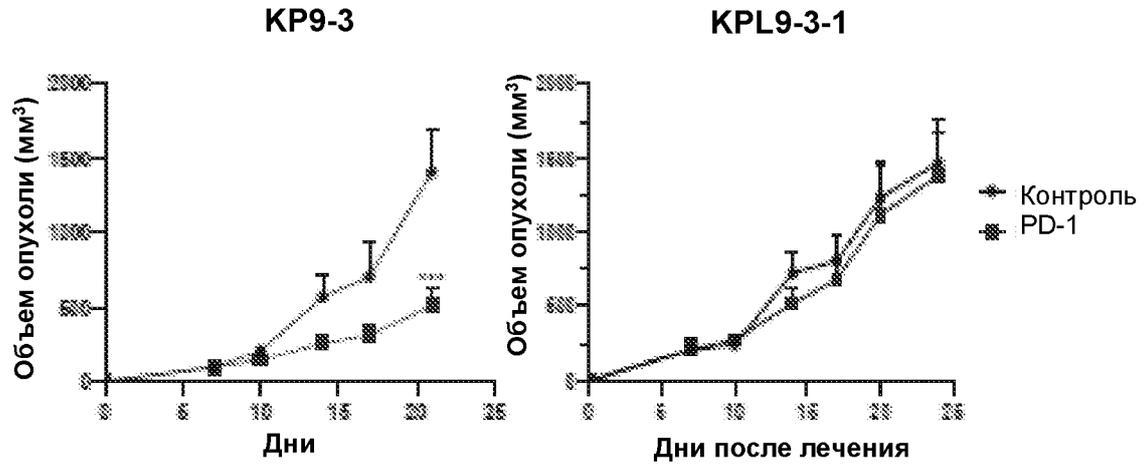


Фигура 6

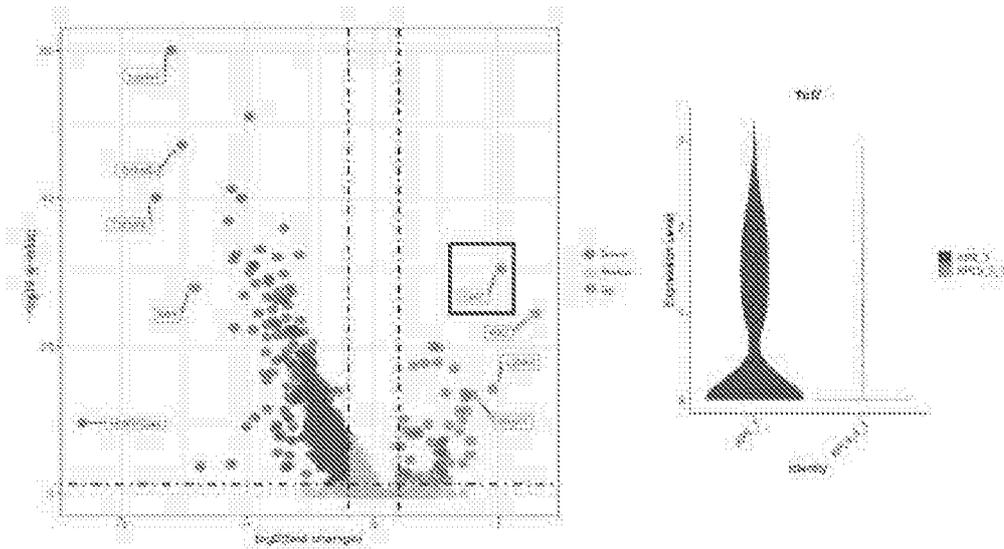
Ксенотрансплантаты A549 у гуманизированных мышей



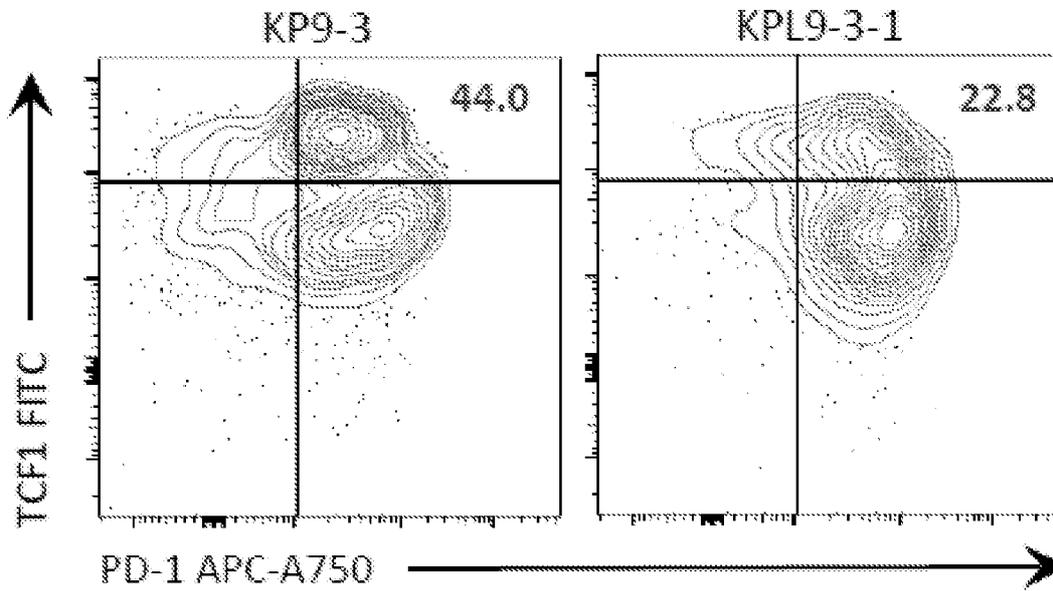
Фигура 7а



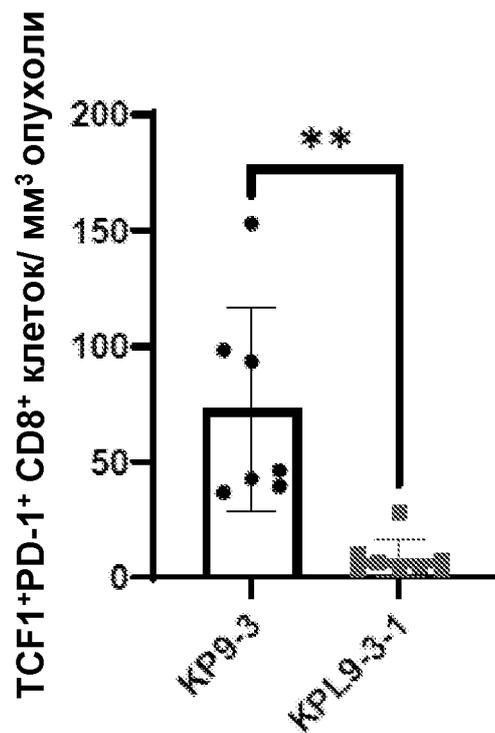
Фигура 7b



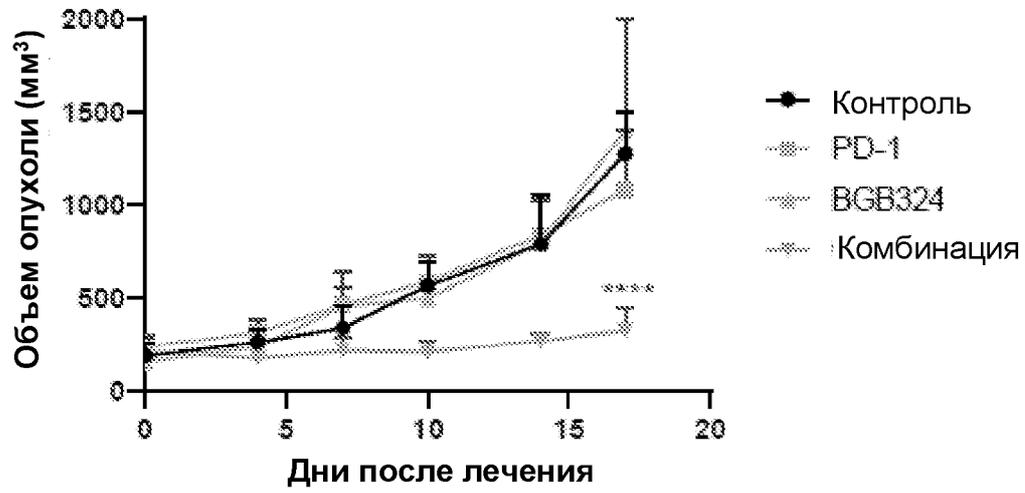
Фигура 7с



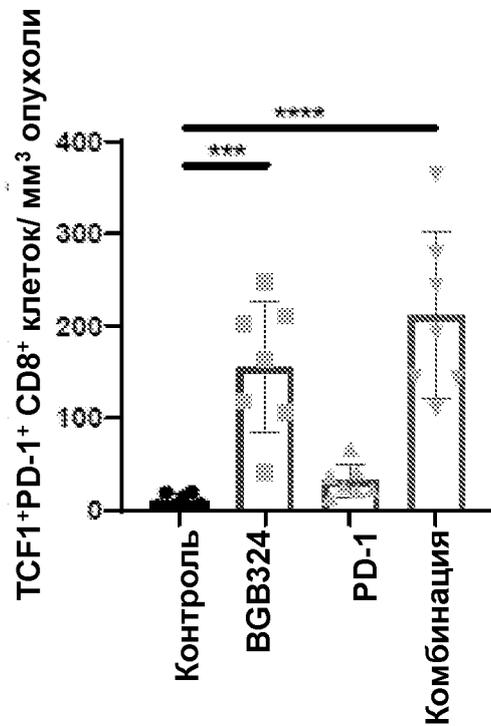
Фигура 7d



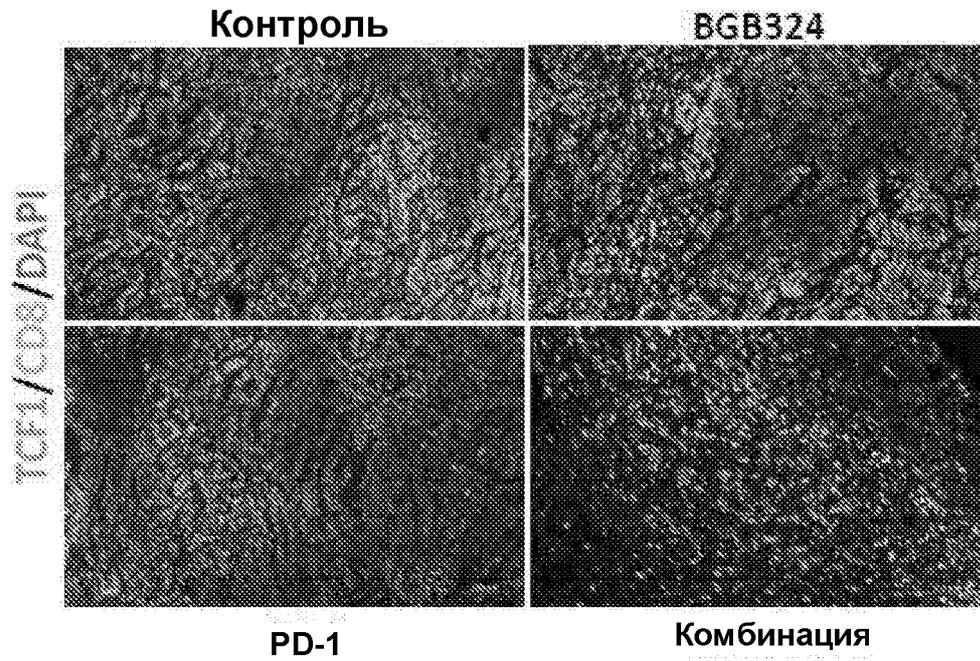
Фигура 8а



Фигура 8b



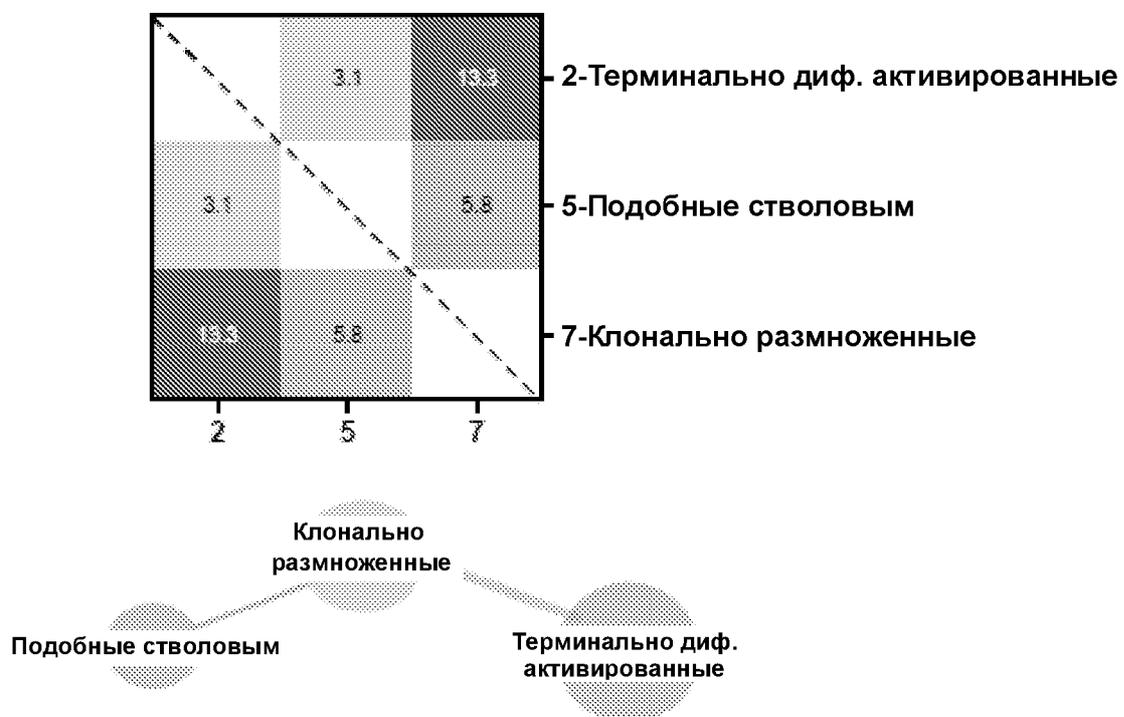
Фигура 8с



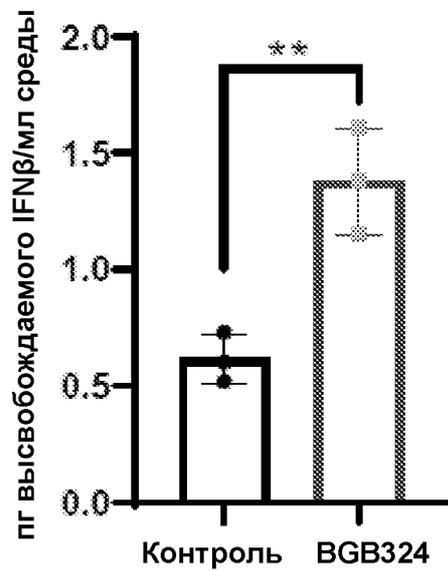
Фигура 8d

	Подобные стволовым	Клонально размноженные	Терминально дифферен- цированные эффекторные
Контроль	+	-	+
BGB324	++	+++	++
PD-1	++	-	-
Комбинация	-	+	+

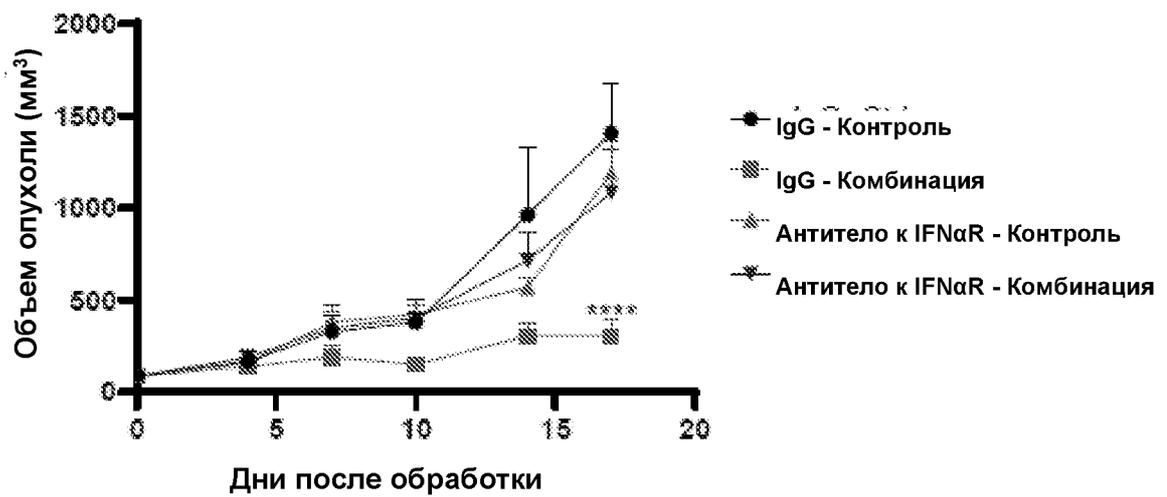
Фигура 8е



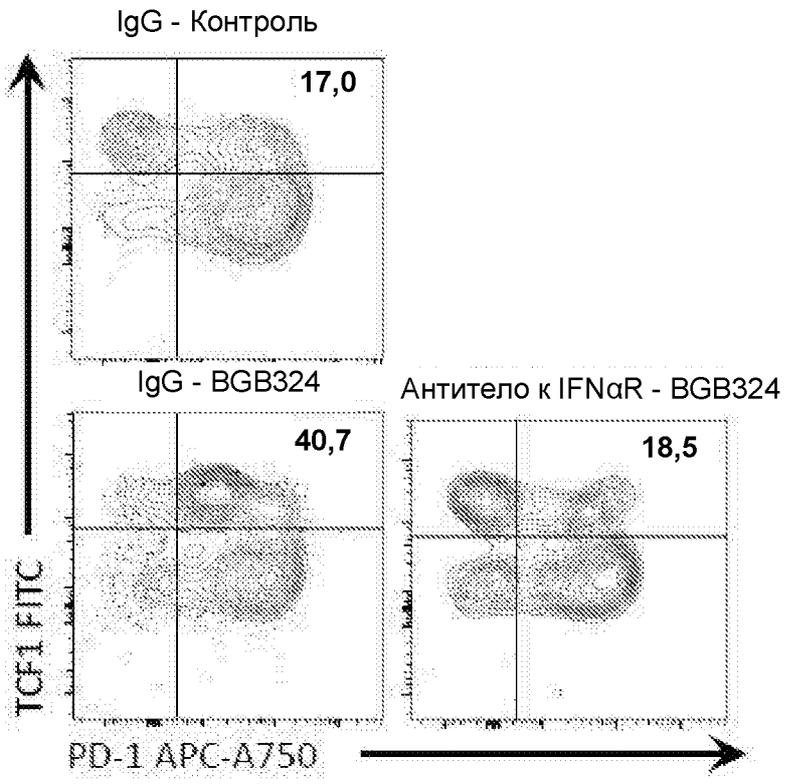
Фигура 9а



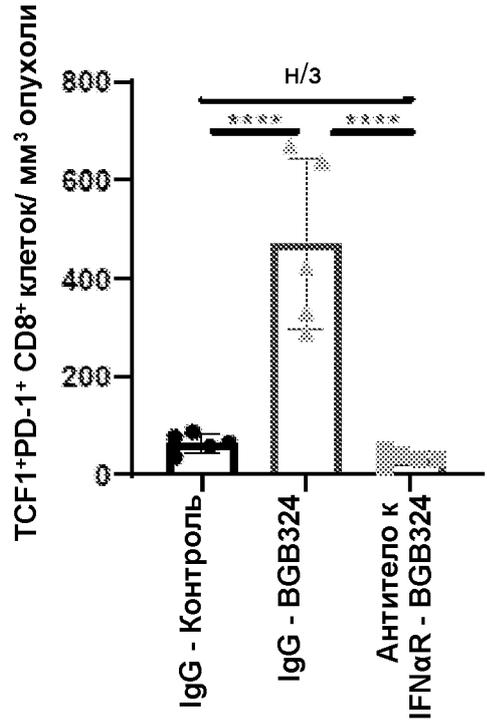
Фигура 9b



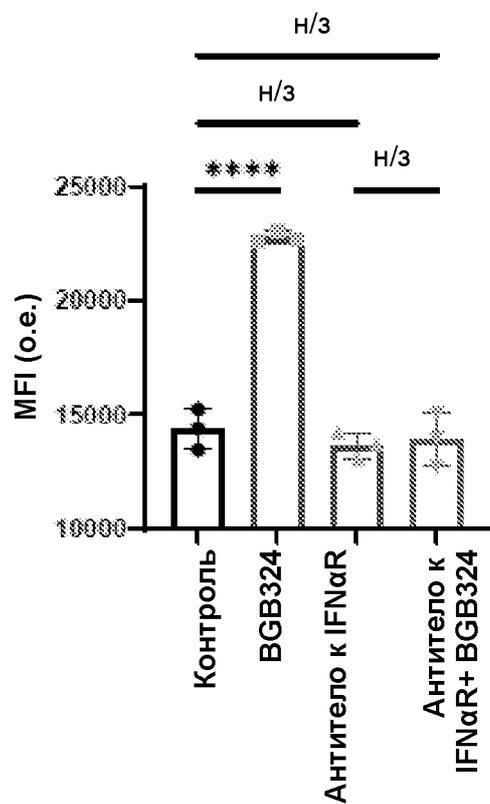
Фигура 9с



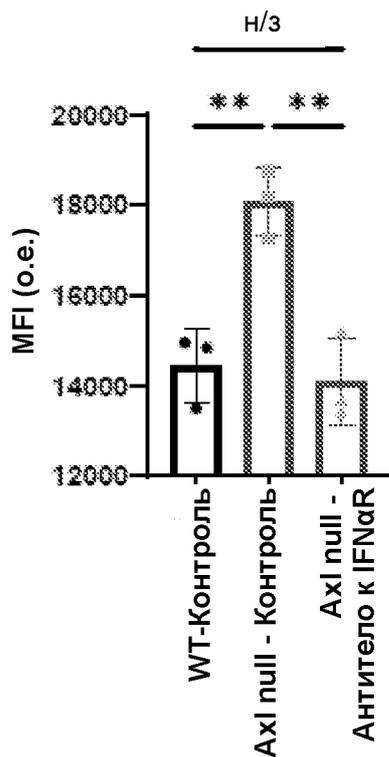
Фигура 9d



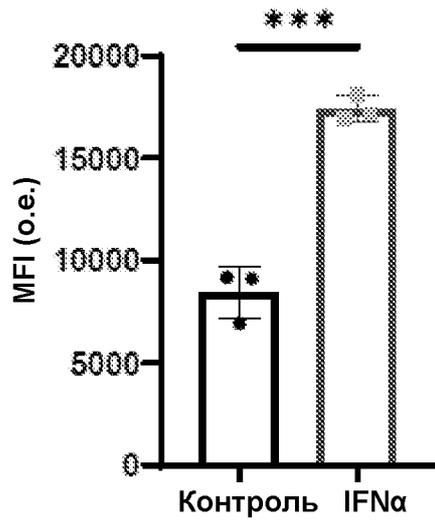
Фигура 9e



Фигура 9f



Фигура 9g



Фигура 9h

