



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 554 087** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012130430/04, 17.12.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.12.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

06.08.2010 US 61/371,634;

18.12.2009 US 61/288,207

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2014 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 27.06.2015 Бюл. № 18

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2007/070600 A2, 21.06.2007. WO 2006/133326 A1, 14.12.2006. WO 2009/102633 A1, 20.08.2009. WO 2008/144380 A1, 27.11.2008. WO 2008/021928 A2, 21.02.2008. WO 2009/102568 A1, 20.08.2009. WO 2007/070556 A2, 21.06.2007. EA 200701869 A1, 28.02.2008. RU 2298001 C2, 27.04.2007

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 18.07.2012

(86) Заявка РСТ:
US 2010/060928 (17.12.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/075615 (23.06.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр. 3, ООО "Юридическая фирма "Городиский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

ДУССОН Сирил Б. (FR),

ДЮКАН Давид (FR),

ПАРСИ Кристоф Клод (FR),

ПЬЕРРА Клер (FR),

АЛЕКСАНДР Франсуа-Рене (FR),

БРАНД Гийом (FR),

ДА КОСТА Даниель (FR),

РААЛИ Усин (FR),

ПАПАРЭН Жан-лоран (FR),

ДЕРОК Мишель (FR),

КОНВАР Тьерри (FR),

СЮРЛЕРО Доминик (BE)

(73) Патентообладатель(и):

АЙДЕНИКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

(54) 5,5-КОНДЕНСИРОВАННЫЕ АРИЛЕНОВЫЕ ИЛИ ГЕТЕРОАРИЛЕНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

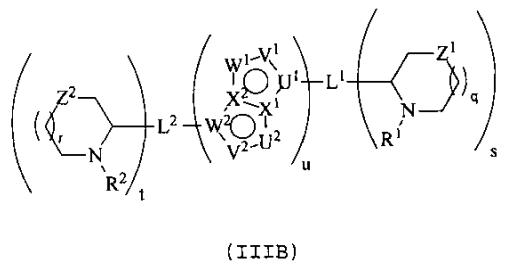
(57) Реферат:

Изобретение относится к 5,5-конденсированным гетероариленовым соединениям IIIВ, где U^2 , V^1 , V^2 и W^1 выбраны из О, N, NH, S или CR^{3a} ; U^1 , W^2 , X^1 и X^2 представляют собой С или N; R^1 и R^2

представляет собой водород, $-C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$, $-C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$ или $-C(O)OR^{1a}$; R^{3a} представляет собой водород или R^3 ; R^3 представляет собой галоген или $-C(O)OR^{1a}$; L^1 и L^2 являются такими, как указано в формуле

изобретения, каждый Z^1 и Z^2 представляет собой связь или -O-; каждый R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{6-14} арил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл; q, r, s, t и u равны 1. Также изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим 5,5-конденсированные гетероариленовые соединения, и способам лечения или профилактики инфекции HCV. Технический результат - 5,5-конденсированные

гетероариленовые производные, обладающие ингибирующей активностью в отношении вируса гепатита С. 9 н. и 34 з.п. ф-лы, 42 пр.



R U 2 5 5 4 0 8 7 C 2

R U 2 5 5 4 0 8 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)*C07D 491/048* (2006.01)*C07D 495/04* (2006.01)*C07D 498/04* (2006.01)*C07D 513/04* (2006.01)*A61K 31/429* (2006.01)*A61K 31/424* (2006.01)*A61K 31/4188* (2006.01)*A61P 31/12* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012130430/04, 17.12.2010

(24) Effective date for property rights:
17.12.2010

Priority:

(30) Convention priority:

06.08.2010 US 61/371,634;

18.12.2009 US 61/288,207

(43) Application published: 27.01.2014 Bull. № 3

(45) Date of publication: 27.06.2015 Bull. № 18

(85) Commencement of national phase: 18.07.2012

(86) PCT application:

US 2010/060928 (17.12.2010)

(87) PCT publication:

WO 2011/075615 (23.06.2011)

Mail address:

129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3,
OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

DUSSON Siril B. (FR),

DJuKAN David (FR),

PARSI Kristof Klod (FR),

P'ERRA Kler (FR),

ALEKSANDR Fransua-Rene (FR),

BRAND Gijom (FR),

DA KOSTA Daniel' (FR),

RAALI Usin (FR),

PAPAREhN Zhan-loran (FR),

DEROK Mishel' (FR),

KONVAR T'erri (FR),

SJuRLERO Dominik (BE)

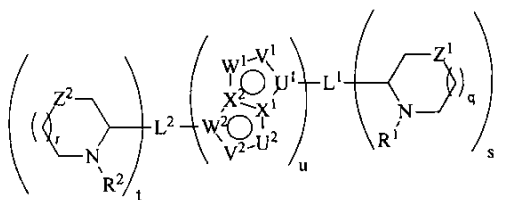
(73) Proprietor(s):

AJDENIKS FARMAS'JuTIKALZ, INK. (US)

(54) **5,5-CONDENSED ARYLENE OR HETEROARYLENE HEPATITIS C VIRUS INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to 5,5-condensed
heteroarylene compounds

(IIIB)

IIIB, where U^2 , V^1 , V^2 and W^1 are selected from O, N, NH, S or CR^{3a} ; U^1 , W^2 , X^1 and X^2 represent C or N; R^1 and R^2 represents hydrogen, $-C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$, $-C(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$ or $-C(O)OR^{1a}$; R^{3a}

represents hydrogen or R^3 ; R^3 represents halogen or $-C(O)OR^{1a}$; L^1 and L^2 are such as given in invention formula, each Z^1 and Z^2 represents bond or $-O-$; each R^{1a} , R^{1b} and R^{1c} represents hydrogen, C_{1-6} alkyl or C_{6-14} aryl; or R^{1b} and R^{1c} together with N atom, which they are bound to, form 5-6-membered heterocyclyl; q, r, s, t and u equal 1. Invention also relates to pharmaceutical compositions, containing 5,5-condensed heteroarylene compounds, and methods of treating or preventing HCV infection.

EFFECT: 5,5-condensed heteroarylene derivatives, possessing inhibiting activity with respect to hepatitis C virus.

43 cl, 42 ex

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 61/288207, поданной 18 декабря 2009 года; и 61/371634, поданной 6 августа 2010 года; содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к 5,5-конденсированным гетероариленовым соединениям - ингибиторам вируса гепатита С, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и способам их получения. Также предложены способы их применения для лечения инфекции HCV у "хозяина", нуждающегося в таком лечении.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Известно, что вирус гепатита С (HCV) является причиной, по меньшей мере, 80% случаев заболевания посттрансфузионным гепатитом и большого количества случаев "острого спорадического гепатита" (Kuo et al., Science 1989, 244, 362-364; Thomas, Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2000, 25-41). Предварительные данные также показывают, что часто HCV является причиной «идиопатического» хронического гепатита, «криптогенного» цирроза печени и, вероятно, гепатоклеточной карциномы, не связанной с другими вирусами гепатита, такими как вирус гепатита В (Di Besceglie et al., Scientific American, 1999, October, 80-85; Boyer et al., J. Hepatol. 2000, 32, 98-112).

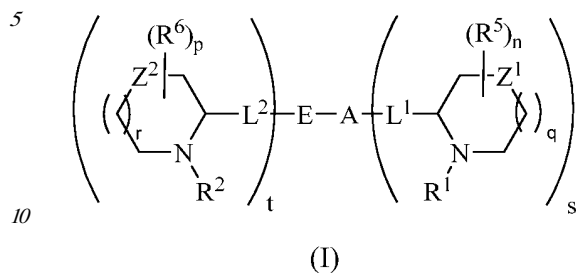
HCV является вирусом с оболочкой, содержащим геном позитивной смысловой одноцепочечной РНК приблизительно с 9,4 т.п.н. (Kato et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9524-9528; Kato, Acta Medica Okayama, 2001, 55, 133-159). Вирусный геном состоит из 5'-нетранслированной области (UTR), длинной открытой рамки считывания, кодирующей предшественник полипротеина приблизительно с 3011 аминокислотами, и короткой 3'-UTR. 5'-UTR является наиболее консервированной частью генома HCV и важной для инициации и регуляции трансляции полипротеина. Трансляция генома HCV инициируется кэп-независимым механизмом, известным как внутренний вход рибосомы. Этот механизм включает в себя связывание рибосом с РНК-последовательностью, известной как сайт входа внутренней рибосомы (IRES). Недавно было установлено, что структура псевдоузла РНК является существенным структурным элементом IRES HCV. Вирусные структурные белки включают в себя нуклеокапсидный коровый белок (С) и два гликопротеина оболочки, Е1 и Е2. HCV кодирует также две протеиназы, цинк-зависимую металлопротеиназу, кодируемую областью NS2-NS3, и серинпротеазу, кодируемую в области NS3. Эти протеиназы необходимы для расщепления специфических областей полипротеина-предшественника с образованием зрелых пептидов. Карбоксильная половина неструктурного белка 5, NS5B, содержит РНК-зависимую РНК-полимеразу. Функция остальных неструктурных белков, NS4A и NS4B, и функция NS5A (аминоконцевая половина неструктурного белка 5) остается неизвестной.

В настоящее время в наиболее эффективной терапии HCV используют сочетание альфа-интерферона и рибавирина, что дает длительный эффект приблизительно у 40% пациентов (Poynard et al., Lancet 1998, 352, 1426-1432). Результаты последних клинических исследований показывают, что пегилированный альфа-интерферон более эффективен, чем немодифицированный альфа-интерферон в качестве монотерапии. Однако, даже при экспериментальных режимах терапии, включающих сочетание пегилированного альфа-интерферона и рибавирина, у существенной части пациентов не наблюдается длительное снижение вирусной нагрузки (Manns et al., Lancet 2001, 358, 958-965; Fried et al., N. Engl. J. Med. 2002, 347, 975-982; Hadziyannis et al., Ann. Intern. Med. 2004, 140, 346-

355). Таким образом, существует очевидная и неудовлетворенная потребность в разработке эффективной терапии для лечения инфекции HCV.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

15 где:

s, t, A и E представляют собой (i), (ii) или (iii):

(i) s равно 1 или 2; t равно 1; A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарилен; и E представляет собой C2-6 алкинилен, C3-7 циклоалкилен, C6-14 арилен, C2-6 алкинилен-C6-14 арилен или гетероарилен; при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен, C2-6 алкинилен-5,6- или 6,6-конденсированный арилен или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен;

(ii) s равно 1 или 2; t равно 0; A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарилен; и E представляет собой C2-6 алкинилен-R3a, C3-7 циклоалкилен-R3a, C6-14 арилен-R3a или гетероарилен-R3a, при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен-R3a или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен-R3a;

(iii) s равно 0; t равно 1; A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарилен-R3a; E представляет собой C2-6 алкинилен, C3-7 циклоалкилен, C6-14 арилен или гетероарилен; при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен;

каждый R1 и R2 представляет собой независимо (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)CH(NR1bR1c)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)R1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)OR1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)NR1bR1d)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R3a представляет собой независимо водород или R3;

каждый R3, R5 и R6 представляет собой независимо (a) циано, галоген или нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -SR1a, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c; или

два R5 или два R6, которые присоединены к одному и тому же кольцу, соединены вместе с образованием связи, -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилена, C1-6 гетероалкилена, C2-6 алкенилена или C2-6 гетероалкенилена;

каждый L1 и L2 представляет собой независимо (а) связь; (b) C1-6 алкилен, C2-6 алкенилен, C2-6 алкинилен, C3-7 циклоалкилен, C6-14 арилен, C6-14 арилен-гетероарил, гетероарил, гетероарил-С1-6 алкилен, гетероарил-С2-6 алкенилен, гетероарил-С2-6 алкинилен или гетероциклилен; или (с) -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR1a-, -C(=NR1a)NR1c-, -O-, -OC(O)O-, -OC(O)NR1a-, -OC(=NR1a)NR1c-, -OP(O)(OR1a)-, -NR1a-, -NR1aC(O)NR1c-, -NR1aC(=NR1b)NR1c-, -NR1aS(O)NR1c-, -NR1aS(O)2NR1c-, -S-, -S(O)-, -S(O)2-, -S(O)NR1a- или -S(O)2NR1a-; при условии, что арилен и ариленовая группа C6-14 арилен-гетероарилена не представляют собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен, и гетероарил и гетероариленовая группа в C6-14 арилен-гетероариле, гетероарил-С1-6 алкилене, гетероарил-С2-6 алкенилене и гетероарил-С2-6 алкинилене не представляют собой 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарил;

каждый Z1 и Z2 представляет собой независимо связь, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O2)- или -N(R7)-;

каждый R7 представляет собой независимо (а) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (с) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R1a, R1b, R1c и R1d представляет собой независимо водород, C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или R1a и R1c вместе с атомами С и N, к которым они присоединены, образуют гетероцикл; или R1b и R1c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

каждый n и p представляет собой независимо целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7; и

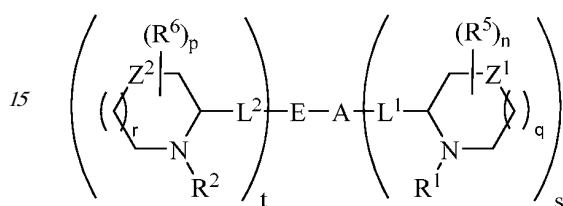
каждый q и r представляет собой независимо целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, гетероарил, гетероарил, гетероцикл и гетероциклилен в R1, R2, R3, R5, R6, R7, R1a, R1b, R1c, R1d, A, E, L1 или L2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, где каждый Q независимо выбран из (а) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C1-6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-7 циклоалкила, C6-14 арила, C7-15 аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; и (с) -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)NRbRc, -C(NRa)NRbRc, -ORa, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)NRbRc, -OC(=NRa)NRbRc, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OS(O)NRbRc, -OS(O)2NRbRc, -NRbRc, -NRaC(O)Rd, -NRaC(O)ORd, -NRaC(O)NRbRc, -NRaC(=NRd)NRbRc, -NRaS(O)Rd, -NRaS(O)2Rd, -NRaS(O)NRbRc, -NRaS(O)2NRbRc, -SRa, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -S(O)NRbRc и -S(O)2NRbRc, где каждый Ra, Rb, Rc и Rd представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; или (iii) Rb и Rc вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или

четырьмя заместителями Qa;

где каждый Qa независимо выбран из группы, содержащей (a) оксо, циано, галоген и нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) -C(O)Re, -C(O)ORe, -C(O)NRfRg, -C(NRe)NRfRg, -ORe, -OC(O)Re, -OC(O)ORe, -OC(O)NRfRg, -OC(=NRe)NRfRg, -OS(O)Re, -OS(O)2Re, -OS(O)NRfRg, -OS(O)2NRfRg, -NRfRg, -NReC(O)Rh, -NReC(O)ORf, -NReC(O)NRfRg, -NReC(=NRh)NRfRg, -NReS(O)Rh, -NReS(O)2Rh, -NReS(O)NRfRg, -NReS(O)2NRfRg, -SRe, -S(O)Re, -S(O)2Re, -S(O)NRfRg и -S(O)2NRfRg; где каждый Re, Rf, Rg и Rh представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) Rf и Rg вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

Также настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



(I)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

где:

s, t, A и E представляют собой (i), (ii) или (iii):

(i) s равно 1; t равно 1; A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарилен; и E представляет собой C2-6 алкинилен, C6-14 арилен или гетероарилен; при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен;

(ii) s равно 1; t равно 0; A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарилен; и E представляет собой C2-6 алкинилен-R3a, C6-14 арилен-R3a или гетероарилен-R3a, при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен-R3a или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен-R3a;

(iii) s равно 0; t равно 1; A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарилен-R3a; E представляет собой C2-6 алкинилен, C6-14 арилен или гетероарилен; при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен;

R1 и R2 представляют собой, каждый независимо, (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R1a, -C(O)CH(NR1bR1c)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)R1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)OR1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)NR1bR1d)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R3a представляет собой независимо водород или R3;

каждый R3, R5 и R6 представляет собой независимо (a) циано, галоген или нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC

(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -SR1a, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c; или

два R5 или два R6 соединены вместе с образованием связи, -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилена, C1-6 гетероалкилена, C2-6 алкенилена или C2-6 гетероалкенилена;

L1 и L2 представляют собой, каждый независимо, (a) связь; (b) C1-6 алкилен, C2-6 алкенилен, C2-6 алкинилен, C3-7 циклоалкилен, C6-14 арилен, гетероарилен, гетероарилен-C1-6 алкилен, гетероарилен-C2-6 алкенилен, гетероарилен-C2-6 алкинилен или гетероциклилен; или (c) -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR1a-, -C(=NR1a)NR1c-, -O-, -OC(O)O-, -OC(O)NR1a-, -OC(=NR1a)NR1c-, -OP(O)(OR1a)-, -NR1a-, -NR1aC(O)NR1c-, -NR1aC(=NR1b)NR1c-, -NR1aS(O)NR1c-, -NR1aS(O)2NR1c-, -S-, -S(O)-, -S(O)2-, -S(O)NR1a- или -S(O)2NR1a-;

Z1 и Z2 представляют собой, каждый независимо, связь, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O2)- или -N(R7)-;

каждый R7 представляет собой независимо (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R1a, R1b, R1c и R1d представляет собой независимо водород, C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R1a и R1c вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R1b и R1c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

n и p представляют собой, каждый независимо, целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7; и

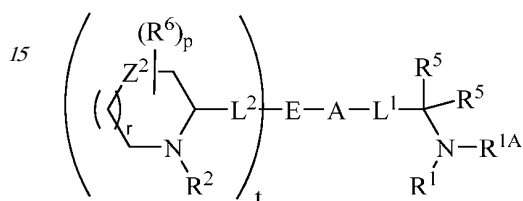
q и r представляют собой, каждый независимо, целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, гетероарил, гетероарилен, гетероциклил и гетероциклилен в R1, R2, R3, R5, R6, R7, R1a, R1b, R1c, R1d, A, E, L1 или L2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, где каждый Q независимо выбран из (a) циано, галогена и нитро; (b) C1-6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-7 циклоалкила, C6-14 арила, C7-15 аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; и (c) -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)NRbRc, -C(NRa)NRbRc, -ORa, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)NRbRc, -OC(=NRa)NRbRc, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OS(O)NRbRc, -OS(O)2NRbRc, -NRbRc, -NRaC(O)Rd, -NRaC(O)ORd, -NRaC(O)NRbRc, -NRaC(=NRd)NRbRc, -NRaS(O)Rd, -NRaS(O)2Rd, -NRaS(O)NRbRc, -NRaS(O)2NRbRc, -SRa, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -S(O)NRbRc и -S(O)2NRbRc, где каждый Ra, Rb, Rc и Rd представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; или (iii) Rb и Rc вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или

несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa;

где каждый Qa независимо выбран из группы, содержащей (a) циано, галоген и нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил и гетероцикл; и (c) -C(O)Re, -C(O)ORe, -C(O)NRfRg, -C(NRe)NRfRg, -ORe, -OC(O)Re, -OC(O)ORe, -OC(O)NRfRg, -OC(=NRe)NRfRg, -OS(O)Re, -OS(O)2Re, -OS(O)NRfRg, -OS(O)2NRfRg, -NRfRg, -NReC(O)Rh, -NReC(O)ORf, -NReC(O)NRfRg, -NReC(=NRh)NRfRg, -NReS(O)Rh, -NReS(O)2Rh, -NReS(O)NRfRg, -NReS(O)2NRfRg, -SRe, -S(O)Re, -S(O)2Re, -S(O)NRfRg и -S(O)2NRfRg; где каждый Re, Rf, Rg и Rh представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) Rf и Rg вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы IA:



(IA)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

где:

A представляет собой 5,5-конденсированный арилен или 5,5-конденсированный гетероарил;

t и E представляют собой (i) или (ii):

(i) t равно 1; и E представляет собой C2-6 алкинилен, C6-14 арилен, C2-6 алкинилен-C6-14 арилен или гетероарил; при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен, C2-6 алкинилен-5,6- или 6,6-конденсированный арилен или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарил;

(ii) t равно 0; и E представляет собой C2-6 алкинилен-R3a, C6-14 арилен-R3a или гетероарил-R3a, при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен-R3a или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарил-R3a;

R1, R1A и R2 представляют собой, каждый независимо, (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)CH(NR1bR1c)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)R1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)OR1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)NR1bR1d)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R3a представляет собой независимо водород или R3;

каждый R3, R5 и R6 представляет собой независимо (a) циано, галоген или нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -SR1a, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или

-S(O)2NR1bR1c; или

два R5 или два R6 соединены вместе с образованием связи, -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилена, C1-6 гетероалкилена, C2-6 алкенилена или C2-6 гетероалкенилена;

L1 и L2 представляют собой, каждый независимо, (a) связь; (b) C1-6 алкилен, C2-6 алкенилен, C2-6 алкинилен, C3-7 циклоалкилен, C6-14 арилен, C6-14 арилен-гетероарил, гетероарил, гетероарил-С1-6 алкилен, гетероарил-С2-6 алкенилен, гетероарил-С2-6 алкинилен или гетероциклилен; или (c) -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR1a-, -C(=NR1a)NR1c-, -O-, -OC(O)O-, -OC(O)NR1a-, -OC(=NR1a)NR1c-, -OP(O)(OR1a)-, -NR1a-, -NR1aC(O)NR1c-, -NR1aC(=NR1b)NR1c-, -NR1aS(O)NR1c-, -NR1aS(O)2NR1c-, -S-, -S(O)-, -S(O)2-, -S(O)NR1a- или -S(O)2NR1a-;

Z2 представляет собой связь, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)2- или -N(R7)-;

каждый R7 представляет собой независимо (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R1a, R1b, R1c и R1d представляет собой независимо водород, C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или R1a и R1c вместе с атомами С и N, к которым они присоединены, образуют гетероцикл; или R1b и R1c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

р представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7; и

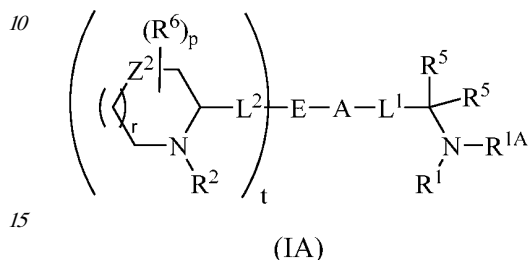
г представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, гетероарил, гетероарил, гетероцикл и гетероциклилен в R1, R2, R3, R5, R6, R7, R1a, R1b, R1c, R1d, A, E, L1 или L2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, где каждый Q независимо выбран из (a) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C1-6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-7 циклоалкила, C6-14 арила, C7-15 аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; и (c) -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)NRbRc, -C(NRa)NRbRc, -ORa, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)NRbRc, -OC(=NRa)NRbRc, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OS(O)NRbRc, -OS(O)2NRbRc, -NRbRc, -NRaC(O)Rd, -NRaC(O)ORd, -NRaC(O)NRbRc, -NRaC(=NRd)NRbRc, -NRaS(O)Rd, -NRaS(O)2Rd, -NRaS(O)NRbRc, -NRaS(O)2NRbRc, -SRa, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -S(O)NRbRc и -S(O)2NRbRc, где каждый Ra, Rb, Rc и Rd представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; или (iii) Rb и Rc вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa;

где каждый Qa независимо выбран из группы, содержащей (a) оксо, циано, галоген и нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-

15 аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (с) $-C(O)Re$, $-C(O)ORe$, $-C(O)NRfRg$, $-C(NRe)NRfRg$, $-ORe$, $-OC(O)Re$, $-OC(O)ORe$, $-OC(O)NRfRg$, $-OC(=NRe)NRfRg$, $-OS(O)Re$, $-OS(O)2Re$, $-OS(O)NRfRg$, $-OS(O)2NRfRg$, $-NRfRg$, $-NReC(O)Rh$, $-NReC(O)ORf$, $-NReC(O)NRfRg$, $-NReC(=NRh)NRfRg$, $-NReS(O)Rh$, $-NReS(O)2Rh$, $-NReS(O)NRfRg$, $-NReS(O)2NRfRg$, $-SRe$, $-S(O)Re$, $-S(O)2Re$, $-S(O)NRfRg$ и $-S(O)2NRfRg$; где каждый Re , Rf , Rg и Rh представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) Rf и Rg вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы IA:



или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

где:

A представляет собой 5,5-конденсированный арилен или 5,5-конденсированный гетероарилен;

t и E представляют собой (i) или (ii):

(i) t равно 1; и E представляет собой C2-6 алкинилен, C6-14 арилен или гетероарилен; при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен;

(ii) t равно 0; и E представляет собой C2-6 алкинилен-R3a, C6-14 арилен-R3a или гетероарилен-R3a, при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен-R3a или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен-R3a;

R1, R1A и R2 представляют собой, каждый независимо, (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-C(O)R1a$, $-C(O)CH(NR1bR1c)R1a$, $-C(O)CH(N(R1c)C(O)R1b)R1a$, $-C(O)CH(N(R1c)C(O)OR1b)R1a$, $-C(O)CH(N(R1c)C(O)NR1bR1d)R1a$, $-C(O)OR1a$, $-C(O)NR1bR1c$, $-C(NR1a)NR1bR1c$, $-P(O)(OR1a)R1d$, $-CH2P(O)(OR1a)R1d$, $-S(O)R1a$, $-S(O)2R1a$, $-S(O)NR1bR1c$ или $-S(O)2NR1bR1c$;

каждый R3a представляет собой независимо водород или R3;

каждый R3, R5 и R6 представляет собой независимо (a) циано, галоген или нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-C(O)R1a$, $-C(O)OR1a$, $-C(O)NR1bR1c$, $-C(NR1a)NR1bR1c$, $-OR1a$, $-OC(O)R1a$, $-OC(O)OR1a$, $-OC(O)NR1bR1c$, $-OC(=NR1a)NR1bR1c$, $-OS(O)R1a$, $-OS(O)2R1a$, $-OS(O)NR1bR1c$, $-OS(O)2NR1bR1c$, $-NR1bR1c$, $-NR1aC(O)R1d$, $-NR1aC(O)OR1d$, $-NR1aC(O)NR1bR1c$, $-NR1aC(=NR1d)NR1bR1c$, $-NR1aS(O)R1d$, $-NR1aS(O)2R1d$, $-NR1aS(O)NR1bR1c$, $-NR1aS(O)2NR1bR1c$, $-SR1a$, $-S(O)R1a$, $-S(O)2R1a$, $-S(O)NR1bR1c$ или $-S(O)2NR1bR1c$; или

два R5 или два R6 соединены вместе с образованием связи, $-O-$, $-NR7-$, $-S-$, C1-6 алкилена, C1-6 гетероалкилена, C2-6 алкенилена или C2-6 гетероалкенилена;

L1 и L2 представляют собой, каждый независимо, (a) связь; (b) C1-6 алкилен, C2-6 алкенилен, C2-6 алкинилен, C3-7 циклоалкилен, C6-14 арилен, гетероарилен,

гетероарилен-С1-6 алкилен, гетероарилен-С2-6 алкенилен, гетероарилен-С2-6 алкинилен или гетероциклилен; или (с) -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR1a-, -C(=NR1a)NR1c-, -O-, -OC(O)O-, -OC(O)NR1a-, -OC(=NR1a)NR1c-, -OP(O)(OR1a)-, -NR1a-, -NR1aC(O)NR1c-, -NR1aC(=NR1b)NR1c-, -NR1aS(O)NR1c-, -NR1aS(O)2NR1c-, -S-, -S(O)-, -S(O)2-, -S(O)NR1a- или -S(O)2NR1a-;

Z2 представляет собой связь, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)2- или -N(R7)-;

каждый R7 представляет собой независимо (а) водород; (b) С1-6 алкил, С2-6 алкенил, С2-6 алкинил, С3-7 циклоалкил, С6-14 арил, С7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R1a, R1b, R1c и R1d представляет собой независимо водород, С1-6 алкил, С2-6 алкенил, С2-6 алкинил, С3-7 циклоалкил, С6-14 арил, С7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R1a и R1c вместе с атомами С и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R1b и R1c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

р представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7; и

г представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, гетероарил, гетероарилен, гетероциклил и гетероциклилен в R1, R2, R3, R5, R6, R7, R1a, R1b, R1c,

R1d, A, E, L1 или L2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, где каждый Q независимо выбран из (а) циано, галогена и нитро; (b) С1-6 алкила, С2-6 алкенила, С2-6 алкинила, С3-7 циклоалкила, С6-14 арила, С7-15 аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или

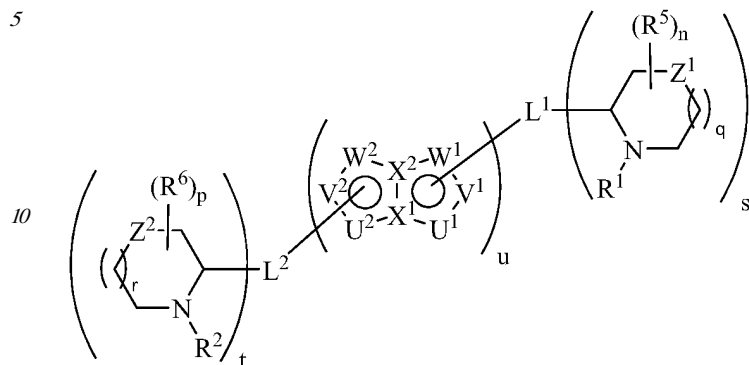
четырьмя заместителями Qa; и (с) -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)NRbRc, -C(NRa)NRbRc, -ORa, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)NRbRc, -OC(=NRa)NRbRc, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OS(O)NRbRc, -OS(O)2NRbRc, -NRbRc, -NRaC(O)Rd, -NRaC(O)ORd, -NRaC(O)NRbRc, -NRaC(=NRd)NRbRc, -NRaS(O)Rd, -NRaS(O)2Rd, -NRaS(O)NRbRc, -NRaS(O)2NRbRc, -SRa, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -S(O)NRbRc и -S(O)2NRbRc, где каждый Ra, Rb, Rc и Rd представляет собой

независимо (i) водород; (ii) С1-6 алкил, С2-6 алкенил, С2-6 алкинил, С3-7 циклоалкил, С6-14 арил, С7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; или (iii) Rb и Rc вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa;

где каждый Qa независимо выбран из группы, содержащей (а) циано, галоген и нитро; (b) С1-6 алкил, С2-6 алкенил, С2-6 алкинил, С3-7 циклоалкил, С6-14 арил, С7-15 аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (с) -C(O)Re, -C(O)ORe, -C(O)NRfRg, -C(NRe)NRfRg, -ORe, -OC(O)Re, -OC(O)ORe, -OC(O)NRfRg, -OC(=NRe)NRfRg, -OS(O)Re, -OS(O)2Re, -OS(O)NRfRg, -OS(O)2NRfRg, -NRfRg, -NReC(O)Rh, -NReC(O)ORf, -NReC(O)NRfRg, -NReC(=NRh)NRfRg, -NReS(O)Rh, -NReS(O)2Rh, -NReS(O)NRfRg, -NReS(O)2NRfRg, -SRe, -S(O)Re, -S(O)2Re, -S(O)NRfRg и -S(O)2NRfRg; где каждый Re, Rf, Rg и Rh представляет собой

независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) Rf и Rg вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы IB:



15 (IB)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

где:

20 U1, U2, V1, V2, W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, C, N, O, S, CR3a или NR3a;

X1 и X2 представляют собой, каждый независимо, C или N;

каждый R1 и R2 представляет собой независимо (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)CH(NR1bR1c)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)R1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)OR1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)NR1bR1d)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

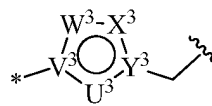
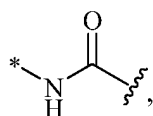
каждый R3a представляет собой независимо водород или R3;

30 каждый R3, R5 и R6 представляет собой независимо (a) циано, галоген или нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -SR1a, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c; или

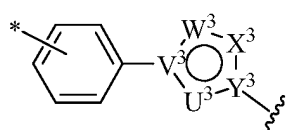
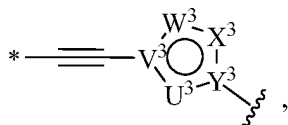
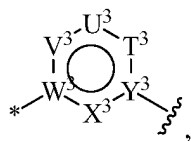
40 два R5 или два R6, которые присоединены к одному и тому же кольцу, соединены вместе с образованием связи, -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилена, C1-6 гетероалкилена, C2-6 алкенилена или C2-6 гетероалкенилена;

L1 и L2, каждый независимо, выбраны из:

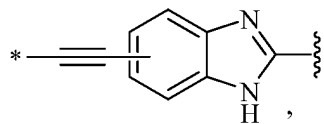
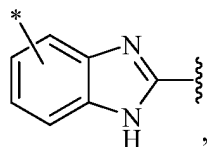
СВЯЗЬ,



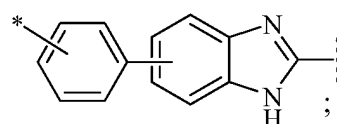
5



10

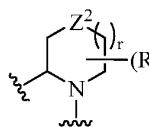


И



где каждая группа необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя R3;
 15 звездочка (*) на каждой группе обозначает точку присоединения, через которую группа
 связана с U1, U2, V1, V2, W1 или W2 в $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ V^2 & O^1 & V^1 \\ U^2 & X^1 & U^1 \end{matrix}$; и ломанная линия () в каждой группе

20 обозначает точку присоединения, через которую группа связана с $\begin{matrix} Z^1 \\ | \\ \text{---} \end{matrix} (R^5)_n$ или



и где T3 представляет собой связь, C, N, O, S, CR3a или NR3a; U3, V3, W3

25

и X3 представляют собой, каждый независимо, C, N, O, S, CR3a или NR3a; и Y3
 представляет собой C или N;

каждый Z1 и Z2 представляет собой независимо связь, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O2)- или -N
 (R7)-;

30

каждый R7 представляет собой независимо (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил,
 C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл;
 или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC
 (O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c,
 -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC
 (=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)
 2NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или
 -S(O)2NR1bR1c;

35

каждый R1a, R1b, R1c и R1d представляет собой независимо водород, C1-6 алкил,
 C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил
 или гетероцикл; или R1a и R1c вместе с атомами C и N, к которым они присоединены,
 образуют гетероцикл; или R1b и R1c вместе с атомом N, к которому они присоединены,
 образуют гетероцикл;

40

каждый n и r представляет собой независимо целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или
 7;

каждый q и g представляет собой независимо целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

45

s и t представляют собой, каждый независимо, целое число, равное 0, 1 или 2; и

и u представляет собой целое число, равное 1 или 2;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен,
 алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен
 одним или несколькими заместителями Q, где каждый Q независимо выбран из (a) циано,

галогена и нитро; (b) C1-6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-7 циклоалкила, C6-14 арила, C7-15 аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; и (c) -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)NRbRc, -C(NRa)NRbRc, -ORa, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)NRbRc, -OC(=NRa)NRbRc, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OS(O)NRbRc, -OS(O)2NRbRc, -NRbRc, -NRaC(O)Rd, -NRaC(O)ORd, -NRaC(O)NRbRc, -NRaC(=NRd)NRbRc, -NRaS(O)Rd, -NRaS(O)2Rd, -NRaS(O)NRbRc, -NRaS(O)2NRbRc, -SRa, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -S(O)NRbRc и -S(O)2NRbRc, где каждый Ra, Rb, Rc и Rd представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; или (iii) Rb и Rc вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa;

где каждый Qa независимо выбран из группы, содержащей (a) циано, галоген и нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) -C(O)Re, -C(O)ORe, -C(O)NRfRg, -C(NRe)NRfRg, -ORe, -OC(O)Re, -OC(O)ORe, -OC(O)NRfRg, -OC(=NRe)NRfRg, -OS(O)Re, -OS(O)2Re, -OS(O)NRfRg, -OS(O)2NRfRg, -NRfRg, -NReC(O)Rh, -NReC(O)ORf, -NReC(O)NRfRg, -NReC(=NRh)NRfRg, -NReS(O)Rh, -NReS(O)2Rh, -NReS(O)NRfRg, -NReS(O)2NRfRg, -SRe, -S(O)Re, -S(O)2Re, -S(O)NRfRg и -S(O)2NRfRg; где каждый Re, Rf, Rg и Rh представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) Rf и Rg вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

В настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, например, соединение формулы I, IA или IB, включая его отдельный энантиомер, рацемическую смесь, смесь диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство; в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми инертными наполнителями или носителями.

Кроме того, в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или профилактики инфекции HCV, который включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения формулы I, IA или IB, включая его отдельный энантиомер, рацемическую смесь, смесь диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

Дополнительно в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения, профилактики или ослабления одного или нескольких симптомов заболевания печени или расстройства, связанного с инфекцией HCV, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения формулы I, IA или IB, включая его отдельный энантиомер, рацемическую смесь, смесь диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

В настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования репликации вируса в организме «хозяина», который включает введение в организм «хозяина» терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, например, соединения формулы I, IA или IB, включая его отдельный

энантиомер, рацемическую смесь, смесь диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

Подробное описание изобретения

Для облегчения понимания представленного здесь описания ниже приведены
5 определения ряда терминов.

Как правило, используемые в настоящем документе терминалогия и методика лабораторных исследований в области органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в настоящем документе, хорошо известны и широко
10 используются в данной области. Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, обычно имеют такие же значения, которые обычно использует специалист в данной области, которому принадлежит данное описание.

Термин “субъект” относится к животному, включая, но ими не ограничиваясь, примата (например, человек), корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку,
15 кролика, крысу или мышь. Термины “субъект” и “пациент” используются взаимозаменяемо в настоящем документе, применительно, например, в одном из вариантов осуществления к человеку.

Термин “хозяин” относится к одноклеточному или многоклеточному организму, в котором вирус может реплицироваться, включая, но ими не ограничиваясь, клетку,
20 клеточную линию и животного, такого как человек.

Термины “лечить”, “лечащий” и “лечение” относятся к ослаблению или устранению расстройства, заболевания или состояния, или одного или нескольких симптомов, связанных с расстройством, заболеванием или состоянием; или ослаблению или
устранению причин(ы) самого расстройства, заболевания или состояния.

Термины “предотвращать”, “профилактический” и “профилактика” относятся к способу сдерживания и/или предотвращения появления расстройства, заболевания или
25 состояния, и/или его сопровождающих симптомов; предотвращения приобретения субъектом расстройства, заболевания или состояния; или снижения риска приобретения субъектом расстройства, заболевания или состояния.

Термин “терапевтически эффективное количество” обозначает количество соединения, которое при введении является эффективным для предотвращения развития или
30 ослабления, до некоторой степени, одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, подвергаемого лечению. Термин “терапевтически эффективное количество” также относится к количеству соединения, которое является
35 достаточным для того, чтобы вызвать биологическую или медицинскую ответную реакцию биологической молекулы (например, белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, необходимую для исследователя, ветеринара, врача или клинициста.

Термин “IC50” или “EC50” относится к количеству, концентрации или дозе соединения, необходимой для 50% ингибирования максимальной ответной реакции в исследовании,
40 которое определяет такую ответную реакцию.

Термин “CC50” относится к количеству, концентрации или дозе соединения, которое вызывает 50% снижение выживаемости “хозяина”. В конкретных вариантах
осуществления CC50 соединения является количеством, концентрацией или дозой
45 соединения, которое необходимо для снижения выживаемости клеток на 50%, по сравнению с клетками, обработанными соединением.

Термин “фармацевтически приемлемый носитель,” “фармацевтически приемлемый наполнитель,” “физиологически приемлемый носитель” или “физиологически

приемлемый наполнитель” относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или герметизирующее вещество. В одном из вариантов осуществления каждый компонент является “фармацевтически приемлемым” в том смысле, что является совместимым с другими ингредиентами фармацевтической композиции и подходящим для применения в контакте с тканью или органом человека и животных без вызывания избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соответствующих разумному соотношению благоприятное действие/риск. См. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Термин “около” или “приблизительно” подразумевает приемлемое отклонение от конкретного значения, определенного рядовым специалистом в данной области, которое зависит, отчасти, от способа измерения или определения значения. В конкретных вариантах осуществления термин “около” или “приблизительно” означает отклонение в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В конкретных вариантах осуществления термин “около” или “приблизительно” означает отклонение в пределах 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% от данного значения или диапазона.

Термины “активный ингредиент” и “активное вещество” относятся к соединению, которое вводят самостоятельно или в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми инертными наполнителям субъекту для лечения, профилактики или ослабления одного или нескольких симптомов состояния, расстройства или заболевания. Используемые в настоящем документе “активный ингредиент” и “активное вещество” могут представлять собой оптически активный изомер или изотопный вариант соединения, описанного в настоящем документе.

Термины “лекарственное средство”, “терапевтическое средство” и “химиотерапевтическое средство” относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которое вводят субъекту для лечения, профилактики или ослабления одного или нескольких симптомов состояния, расстройства или заболевания.

Термин “алкил” обозначает линейный или разветвленный насыщенный моновалентный углеводородный радикал, где алкил может необязательно быть замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе. Например, C1-6 алкил обозначает линейный насыщенный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или разветвленный насыщенный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления алкил представляет собой линейный насыщенный моновалентный углеводородный радикал, который содержит от 1 до 20 (C1-20), от 1 до 15 (C1-15), от 1 до 10 (C1-10) или от 1 до 6 (C1-6) атомов углерода, или разветвленный насыщенный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C3-20), от 3 до 15 (C3-15), от 3 до 10 (C3-10) или от 3 до 6 (C3-6) атомов углерода. Используемые в настоящем документе линейные C1-6 и разветвленные C3-6 алкильные группы также обозначаются как “низший алкил.” Примеры алкильных групп включают, но ими не ограничиваются, метил, этил, пропил (включая все изомерные формы), н-пропил, изопропил, бутил (включая все изомерные формы), н-

бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил (включая все изомерные формы) и гексил (включая все изомерные формы).

Термин “алкилен” относится к линейному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, где алкилен может необязательно быть замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе. Например, C1-6 алкилен относится к линейному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода, или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, содержащему от 3 до 6 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления алкилен представляет собой линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который содержит от 1 до 20 (C1-20), от 1 до 15 (C1-15), от 1 до 10 (C1-10) или от 1 до 6 (C1-6) атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C3-20), от 3 до 15 (C3-15), от 3 до 10 (C3-10) или от 3 до 6 (C3-6) атомов углерода. Используемые в настоящем документе линейные C1-6 и разветвленные C3-6 алкиленовые группы также обозначаются как “низший алкилен.” Примеры алкиленовых групп включают, но ими не ограничиваются, метилен, этилен, пропилен (включая все изомерные формы), н-пропилен, изопропилен, бутилен (включая все изомерные формы), н-бутилен, изобутилен, трет-бутилен, пентилен (включая все изомерные формы) и гексилен (включая все изомерные формы).

Термин “гетероалкилен” обозначает линейный или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который содержит один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, в углеводородной цепи. Например, C1-6 гетероалкилен обозначает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3-6 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления гетероалкилен представляет собой линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который содержит от 1 до 20 (C1-20), от 1 до 15 (C1-15), от 1 до 10 (C1-10) или от 1 до 6 (C1-6) атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C3-20), от 3 до 15 (C3-15), от 3 до 10 (C3-10) или от 3 до 6 (C3-6) атомов углерода. Используемые в настоящем документе линейные C1-6 и разветвленные C3-6 гетероалкиленовые группы также обозначаются как “низший гетероалкилен.” Примеры гетероалкиленовых групп включают, но ими не ограничиваются, -CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂NH-, -CH₂S-, -CH₂SCH₂- и -CH₂CH₂S-. В конкретных вариантах осуществления гетероалкилен может также быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе.

Термин “алкенил” обозначает линейный или разветвленный моновалентный углеводородный радикал, который содержит одну или несколько, в одном из вариантов осуществления от одной до пяти, в другом варианте осуществления одну, углерод-углерод двойную(ых) связь(ей). Алкенил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин “алкенил” охватывает радикалы, имеющие “цис” или “транс” конфигурацию или их смесь, или, альтернативно, “Z” или “E” конфигурацию или их смесь, что принимается во внимание специалистом в данной области. Например, C2-6 алкенил обозначает линейный ненасыщенный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, или разветвленный ненасыщенный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода. В конкретных

вариантах осуществления алкенил представляет собой линейный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 20 (C2-20), от 2 до 15 (C2-15), от 2 до 10 (C2-10) или от 2 до 6 (C2-6) атомов углерода, или разветвленный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C3-20), от 3 до 15 (C3-15), от 3 до 10 (C3-10) или от 3 до 6 (C3-6) атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но ими не ограничиваются, этенил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил.

Термин “алкенилен” обозначает линейный или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, который содержит одну или несколько, в одном из вариантов осуществления от одной до пяти, в другом варианте осуществления одну, углерод-углерод двойную(ых) связь(ей). Алкенилен может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин “алкенилен” охватывает радикалы, имеющие “цис” или “транс” конфигурацию или их смесь, или, альтернативно, “Z” или “E” конфигурацию или их смесь, что принимается во внимание специалистом в данной области. Например, C2-6 алкенилен обозначает линейный ненасыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, или разветвленный ненасыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления алкенилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 20 (C2-20), от 2 до 15 (C2-15), от 2 до 10 (C2-10) или от 2 до 6 (C2-6) атомов углерода, или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C3-20), от 3 до 15 (C3-15), от 3 до 10 (C3-10) или от 3 до 6 (C3-6) атомов углерода. Примеры алкениленовых групп включают, но ими не ограничиваются, этенилен, аллилен, пропенилен, бутенилен и 4-метилбутенилен.

Термин “гетероалкенилен” обозначает линейный или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, который содержит одну или несколько, в одном из вариантов осуществления от одной до пяти, в другом варианте осуществления одну, углерод-углерод двойную(ых) связь(ей), и который содержит один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, в углеводородной цепи.

Гетероалкенилен может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе. Термин “гетероалкенилен” охватывает радикалы, имеющие “цис” или “транс” конфигурацию или их смесь, или, альтернативно, “Z” или “E” конфигурацию или их смесь, что принимается во внимание специалистом в данной области. Например, C2-6 гетероалкенилен обозначает линейный ненасыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, или разветвленный ненасыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления гетероалкенилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 20 (C2-20), от 2 до 15 (C2-15), от 2 до 10 (C2-10) или от 2 до 6 (C2-6) атомов углерода, или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C3-20), от 3 до 15 (C3-15), от 3 до 10 (C3-10) или от 3 до 6 (C3-6) атомов углерода. Примеры гетероалкениленовых групп включают, но ими не ограничиваются, -CH=CHO-, -CH=CHOCH₂-, -CH=CHCH₂O-, -CH=CHS-, -CH=CHSCH₂-, -CH=CHCH₂S- или -CH=CHCH₂NH-.

Термин “алкинил” обозначает линейный или разветвленный моновалентный углеводородный радикал, который содержит одну или несколько, в одном из вариантов осуществления от одной до пяти, в другом варианте осуществления одну, углерод-

углерод тройную(ых) связь(ей). Алкинил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе. Например, C2-6 алкинил обозначает линейный ненасыщенный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, или разветвленный ненасыщенный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления алкинил представляет собой линейный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 20 (C2-20), от 2 до 15 (C2-15), от 2 до 10 (C2-10) или от 2 до 6 (C2-6) атомов углерода, или разветвленный моновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C3-20), от 3 до 15 (C3-15), от 3 до 10 (C3-10) или от 3 до 6 (C3-6) атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но ими не ограничиваются, этинил ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), пропинил (включая все изомерные формы, например, 1-пропинил ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$) и пропаргил ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)), бутинил (включая все изомерные формы, например, 1-бутин-1-ил и 2-бутин-1-ил), пентинил (включая все изомерные формы, например, 1-пентин-1-ил и 1-метил-2-бутин-1-ил) и гексинил (включая все изомерные формы, например, 1-гексин-1-ил).

Термин “алкинилен” обозначает линейный или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, который содержит одну или несколько, в одном из вариантов осуществления от одной до пяти, в другом варианте осуществления одну, углерод-углерод тройную(ых) связь(ей). Алкинилен может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе. Например, C2-6 алкинилен обозначает линейный ненасыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, или разветвленный ненасыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления алкинилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 20 (C2-20), от 2 до 15 (C2-15), от 2 до 10 (C2-10) или от 2 до 6 (C2-6) атомов углерода, или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C3-20), от 3 до 15 (C3-15), от 3 до 10 (C3-10) или от 3 до 6 (C3-6) атомов углерода. Примеры алкиниленовых групп включают, но ими не ограничиваются, этинилен, пропинилен (включая все изомерные формы, например, 1-пропинилен и пропаргилен), бутинилен (включая все изомерные формы, например, 1-бутин-1-илен и 2-бутин-1-илен), пентинилен (включая все изомерные формы, например, 1-пентин-1-илен и 1-метил-2-бутин-1-илен) и гексинилен (включая все изомерные формы, например, 1-гексин-1-илен).

Термин “циклоалкил” относится к циклическому моновалентному углеводородному радикалу, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе. В одном из вариантов осуществления циклоалкильные группы могут представлять собой насыщенные или ненасыщенные, но неароматические, и/или соединенные мостиковой связью и/или не соединенные мостиковой связью и/или конденсированные бициклические группы. В конкретных вариантах осуществления циклоалкил содержит от 3 до 20 (C3-20), от 3 до 15 (C3-15), от 3 до 10 (C3-10) или от 3 до 7 (C3-7) атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, но ими не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептенил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, декалинил и адамантил.

Термин “циклоалкилен” относится к циклическому двухвалентному углеводородному радикалу, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе. В одном из вариантов

осуществления циклоалкильные группы могут представлять собой насыщенные или ненасыщенные, но неароматические, и/или соединенные мостиковой связью и/или не соединенные мостиковой связью и/или конденсированные бициклические группы. В конкретных вариантах осуществления циклоалкилен содержит от 3 до 20 (C3-20), от 3 до 15 (C3-15), от 3 до 10 (C3-10) или от 3 до 7 (C3-7) атомов углерода. Примеры циклоалкиленовых групп включают, но ими не ограничиваются, циклопропилен (например, 1,1-циклопропилен и 1,2-циклопропилен), циклобутилен (например, 1,1-циклобутилен, 1,2-циклобутилен или 1,3-циклобутилен), циклопентилен (например, 1,1-циклопентилен, 1,2-циклопентилен или 1,3-циклопентилен), циклогексилен (например, 1,1-циклогексилен, 1,2-циклогексилен, 1,3-циклогексилен или 1,4-циклогексилен), циклогептилен (например, 1,1-циклогептилен, 1,2-циклогептилен, 1,3-циклогептилен или 1,4-циклогептилен), декалинилен и адамантилен.

Термин “арил” относится к моновалентной моноциклической ароматической группе и/или моновалентной полициклической ароматической группе, которая содержит, по меньшей мере, одно ароматическое углеродное кольцо. В конкретных вариантах осуществления арил содержит от 6 до 20 (C6-20), от 6 до 15 (C6-15) или от 6 до 10 (C6-10) кольцевых атомов. Примеры арильных групп включают, но ими не ограничиваются, фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. Арил также относится к бициклическим или трициклическим углеродным кольцам, где одно из колец является ароматическим, а другие могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). В конкретных вариантах осуществления арил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе.

Термин “арилен” относится к двухвалентной моноциклической ароматической группе и/или двухвалентной полициклической ароматической группе, которая содержит, по меньшей мере, одно ароматическое углеродное кольцо. В конкретных вариантах осуществления арилен содержит от 6 до 20 (C6-20), от 6 до 15 (C6-15) или от 6 до 10 (C6-10) кольцевых атомов. Примеры ариленовых групп включают, но ими не ограничиваются, фенилен, нафтилен, флуоренилен, азуленилен, антрилен, фенантрилен, пиренилен, бифенилен и терфенилен. Арилен также относится к бициклическому или трициклическому углеродному кольцу, где одно из колец является ароматическим, а другие могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, дигидронафтилен, инденилен, инданилен или тетрагидронафтилен (тетралинилен). В конкретных вариантах осуществления арилен может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе.

Термин “аралкил” или “арилалкил” относится к моновалентной алкильной группе, замещенной одной или несколькими арильными группами. В конкретных вариантах осуществления аралкил содержит от 7 до 30 (C7-30), от 7 до 20 (C7-20) или от 7 до 16 (C7-16) атомов углерода. Примеры аралкильных групп включают, но ими не ограничиваются, бензил, 2-фенилэтил и 3-фенилпропил. В конкретных вариантах осуществления аралкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе.

Термин “гетероарил” относится к моновалентной моноциклической ароматической группе или моновалентной полициклической ароматической группе, которая содержит, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо, где, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо содержит один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, S и

N, в кольце. Гетероарильные группы связаны с остатком молекулы через ароматическое кольцо. Каждое кольцо гетероарильной группы может содержать один или два атома O, один или два атома S и/или от одного до четырех атомов N, при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце равно четыре или меньше, и каждое кольцо содержит, по меньшей мере, один атом углерода. В конкретных вариантах осуществления гетероарил содержит от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 кольцевых атомов. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, но ими не ограничиваются, фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиазинил, пиазолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил и триазолил. Примеры бициклических гетероарильных групп включают, но ими не ограничиваются, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиадиазолопиримидил и тиенопиридил. Примеры трициклических гетероарильных групп включают, но ими не ограничиваются, акридинил, бензиндолил, карбазолил, дибензофуранил, перимидинил, фенантролинил, фенантридинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и ксантенил. В конкретных вариантах осуществления гетероарил может также быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе.

Термин “гетероарилен” относится к двухвалентной моноциклической ароматической группе или двухвалентной полициклической ароматической группе, которая содержит, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо, где, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо содержит один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, в кольце. Каждое кольцо гетероариленовой группы может содержать один или два атома O, один или два атома S и/или от одного до четырех атомов N, при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце равно четыре или меньше, и каждое кольцо содержит, по меньшей мере, один атом углерода. В конкретных вариантах осуществления гетероарилен содержит от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 кольцевых атомов. Примеры моноциклических гетероариленовых групп включают, но ими не ограничиваются, фуранилен, имидазолилэн, изотиазолилэн, изоксазолилэн, оксадиазолилэн, оксазолилэн, оксазолилэн, пиазинилэн, пиазолилэн, пиридазинилэн, пиридилэн, пиримидинилэн, пирролилэн, тиадиазолилэн, тиазолилэн, тиенилен, тетразолилэн, триазинилэн и триазолилэн. Примеры бициклических гетероариленовых групп включают, но ими не ограничиваются, бензофуранилэн, бензимидазолилэн, бензоизоксазолилэн, бензопиранилэн, бензотиадиазолилэн, бензотиазолилэн, бензотиенилен, бензотриазолилэн, бензоксазолилэн, фуропиридилэн, имидазопиридинилэн, имидазотиазолилэн, индолизинилэн, индолилэн, индазолилэн, изобензофуранилэн, изобензотиенилен, изоиндолилэн, изохинолинилэн, изотиазолилэн, нафтиридинилэн, оксазолопиридинилэн, фталазинилэн, птеридинилэн, пуринилэн, пиридопиридилэн, пирролопиридилэн, хинолинилэн, хиноксалинилэн, хиназолинилэн, тиадиазолопиримидилэн и тиенопиридилэн. Примеры трициклических гетероариленовых групп включают, но ими не ограничиваются, акридинилэн, бензиндолилэн, карбазолилэн, дибензофуранилэн, перимидинилэн, фенантролинилэн, фенантридинилэн, фенарсазинилэн, феназинилэн, фенотиазинилэн, феноксазинилэн и ксантенилен. В

конкретных вариантах осуществления гетероарилена может также быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе.

Термин “гетероцикл” или “гетероциклический” относится к моновалентной моноциклической неароматической кольцевой системе или моновалентной полициклической кольцевой системе, которая содержит, по меньшей мере, одно неароматическое кольцо, где один или несколько неароматических кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N; а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. В конкретных вариантах осуществления гетероцикл или гетероциклическая группа содержит от 3 до 20, от 3 до 15, от 3 до 10, от 3 до 8, от 4 до 7 или от 5 до 6 кольцевых атомов. Гетероциклические группы связаны с остатком молекулы через неароматическое кольцо. В конкретных вариантах осуществления гетероцикл представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может быть конденсирована или соединена мостиковой связью и в которой атомы азота или серы могут быть необязательно окислены, атомы азота могут быть необязательно кватернизированы, а некоторые кольца могут быть частично или полностью насыщенными или ароматическими. Гетероцикл может быть присоединен к основной структуре на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию стабильного соединения. Примеры таких гетероциклических групп включают, но ими не ограничиваются, азепинил, бензодиоксанил, бензодиоксолил, бензофуранонил, бензопиранонил, бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротиенил, бензотиопиранил, бензоксазинил, β-карболинил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дигидробензизотиазинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропиразинил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, диоксоланил, 1,4-дитианил, фуранонил, имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидротиенил, изохроманил, изокумаринил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тиаморфолинил, тиазолидинил, тетрагидрохинолинил и 1,3,5-третианил. В конкретных вариантах осуществления гетероциклическая группа может также быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе.

Термин “гетероциклен” относится к двухвалентной моноциклической неароматической кольцевой системе или двухвалентной полициклической кольцевой системе, которая содержит, по меньшей мере, одно неароматическое кольцо, где один или несколько неароматических кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из O, S и N; а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. В конкретных вариантах осуществления гетероцикленовая группа содержит от 3 до 20, от 3 до 15, от 3 до 10, от 3 до 8, от 4 до 7 или от 5 до 6 кольцевых атомов. В конкретных вариантах осуществления гетероциклен представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может быть конденсирована или соединена мостиковой связью и в которой атомы азота или серы могут быть необязательно окислены, атомы азота могут быть необязательно кватернизированы и некоторые кольца могут быть частично или полностью насыщенными или ароматическими. Гетероциклен может быть

присоединен к основной структуре на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию стабильного соединения. Примеры таких гетероциклических групп включают, но ими не ограничиваются, азепинил, бензодиоксанилен, бензодиоксолилен, бензофуранонил, бензопиранонил, бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротиенилен, бензотиопиранил, бензоксазинил, β -карболинил, хроманилен, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дигидробензизотиазинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропиразинил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, диоксоланилен, 1,4-дитианилен, фуранонил, имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидротиенилен, изохроманилен, изокумаринил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенилен, тиаморфолинил, тиазолидинил, тетрагидрохинолинил и 1,3,5-третианилен. В конкретных вариантах осуществления гетероциклическая группа может также быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями Q, как описано в настоящем документе.

Термин “галоген”, “галид” или “галоген” обозначает фтор, хлор, бром и/или йод.

Термин “необязательно замещенный” обозначает, что группа или заместитель, такие как алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, гетероарил, гетероарил, гетероцикл или гетероциклическая группа, могут быть замещены одним или несколькими заместителями Q, каждый из которых независимо выбран из, например, (a) C1-6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-7 циклоалкила, C6-14 арила, C7-15 аралкила, гетероарила и гетероцикла, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q_a; и (b) оксо (=O), галогена, циано (-CN), нитро (-NO₂), -C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_bR_c, -C(NR_a)NR_bR_c, -OR_a, -OC(O)R_a, -OC(O)OR_a, -OC(O)NR_bR_c, -OC(=NR_a)NR_bR_c, -OS(O)R_a, -OS(O)₂R_a, -OS(O)NR_bR_c, -OS(O)₂NR_bR_c, -NR_bR_c, -NR_aC(O)R_d, -NR_aC(O)OR_d, -NR_aC(O)NR_bR_c, -NR_aC(=NR_d)NR_bR_c, -NR_aS(O)R_d, -NR_aS(O)₂R_d, -NR_aS(O)NR_bR_c, -NR_aS(O)₂NR_bR_c, -SR_a, -S(O)R_a, -S(O)₂R_a, -S(O)NR_bR_c и -S(O)₂NR_bR_c, где каждый R_a, R_b, R_c и R_d представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q_a; или (iii) R_b и R_c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q_a. Как используется в настоящем документе, все группы, которые могут быть замещены, являются “необязательно замещенными”, если не указано иначе.

В одном из вариантов осуществления каждый Q_a независимо выбран из группы, содержащей (a) оксо, циано, галоген и нитро; и (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил и гетероцикл; и (c)

-C(O)Re, -C(O)ORe, -C(O)NRfRg, -C(NRe)NRfRg, -ORe, -OC(O)Re, -OC(O)ORe, -OC(O)NRfRg, -OC(=NRe)NRfRg, -OS(O)Re, -OS(O)2Re, -OS(O)NRfRg, -OS(O)2NRfRg, -NRfRg, -NReC(O)Rh, -NReC(O)ORh, -NReC(O)NRfRg, -NReC(=NRh)NRfRg, -NReS(O)Rh, -NReS(O)2Rh, -NReS(O)NRfRg, -NReS(O)2NRfRg, -SRe, -S(O)Re, -S(O)2Re, -S(O)NRfRg и -S(O)2NRfRg; где каждый Re, Rf, Rg и Rh представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) Rf и Rg вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл.

В конкретных вариантах осуществления фраза “оптически активный” и “энантиомерно активный” относится к группе молекул, которые имеют энантиомерный избыток, составляющий не меньше чем около 50%, не меньше чем около 70%, не меньше чем около 80%, не меньше чем около 90%, не меньше чем около 91%, не меньше чем около 92%, не меньше чем около 93%, не меньше чем около 94%, не меньше чем около 95%, не меньше чем около 96%, не меньше чем около 97%, не меньше чем около 98%, не меньше чем около 99%, не меньше чем около 99,5% или не меньше чем около 99,8%. В конкретных вариантах осуществления соединение содержит около 95%, или больше, одного энантиомера и около 5%, или меньше, другого энантиомера от общего веса данного рацемата.

В описании оптически активного соединения префиксы R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального(ых) центра(ов). Знак (+) и (-) используют для обозначения оптического вращения соединения, то есть, направления, в котором вращается плоскость поляризации света у оптически активного соединения. Префикс (-) показывает, что соединение является левовращающим, то есть, соединение вращает плоскость поляризации света налево или против часовой стрелки. Префикс (+) показывает, что соединение является правовращающим, то есть, соединение вращает плоскость поляризации света направо или по часовой стрелке. Однако знак оптического вращения (+) и (-) не связан с обозначением абсолютной конфигурацией молекулы R и S.

Термин “изотопный вариант” относится к соединению, которое содержит неприродное содержание изотопа на одном или нескольких атомах, образующих такие соединения. В конкретных вариантах осуществления “изотопный вариант” соединения содержит неприродное содержание одного или нескольких изотопов, включая, но ими не ограничиваясь: водород (1H), дейтерий (2H), тритий (3H), углерод-11 (11C), углерод-12 (12C), углерод-13 (13C), углерод-14 (14C), азот-13 (13N), азот-14 (14N), азот-15 (15N), кислород-14 (14O), кислород-15 (15O), кислород-16 (16O), кислород-17 (17O), кислород-18 (18O), фтор-17 (17F), фтор-18 (18F), фосфор-31 (31P), фосфор-32 (32P), фосфор-33 (33P), сера-32 (32S), сера-33 (33S), сера-34 (34S), сера-35 (35S), сера-36 (36S), хлор-35 (35Cl), хлор-36 (36Cl), хлор-37 (37Cl), бром-79 (79Br), бром-81 (81Br), йод-123 (123I), йод-125 (125I), йод-127 (127I), йод-129 (129I) и йод-131 (131I). В конкретных вариантах осуществления “изотопный вариант” соединения находится в стабильной форме, то есть, нерадиоактивной. В конкретных вариантах осуществления “изотопный вариант” соединения содержит неприродные количества одного или нескольких изотопов, включая, но ими не ограничиваясь, водород (1H), дейтерий (2H), углерод-12 (12C), углерод-13 (13C), азот-14 (14N), азот-15 (15N), кислород-16 (16O), кислород-17 (17O), кислород-18 (18O), фтор-17 (17F), фосфор-31 (31P), сера-32 (32S), сера-33 (33S), сера-34 (34S), сера-36 (36S), хлор-35 (35Cl), хлор-37 (37Cl), бром-79 (79Br), бром-81 (81Br) и йод-127 (127I). В конкретных вариантах осуществления “изотопный вариант” соединения находится в нестабильной форме, то есть радиоактивной. В конкретных вариантах

осуществления “изотопный вариант” соединения содержит неприродные количества одного или нескольких изотопов, включая, но ими не ограничиваясь: тритий (3H), углерод-11 (11C), углерод-14 (14C), азот-13 (13N), кислород-14 (14O), кислород-15 (15O), фтор-18 (18F), фосфор-32 (32P), фосфор-33 (33P), сера-35 (35S), хлор-36 (36Cl), йод-123 (123I), йод-125 (125I), йод-129 (129I) и йод-131 (131I). Необходимо учесть, что в соединении, предусмотренном в настоящем документе, любой водород может представлять собой, например, 2H, или любой углерод может представлять собой, например, 13C, или любой азот может представлять собой, например, 15N, и любой кислород может представлять собой 18O, в случае, когда это возможно, в зависимости от суждения специалиста в данной области. В конкретных вариантах осуществления “изотопный вариант” соединения содержит неприродные количества дейтерия.

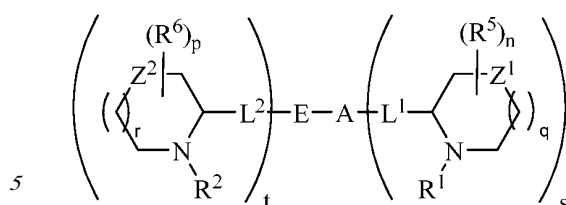
Термин “сольват” относится к комплексу или агрегату, образованному одной или несколькими молекулами раствора, например, соединения, предусмотренного в настоящем документе, и одной или несколькими молекулами растворителя, который присутствует в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Подходящие растворители включают, но ими не ограничиваются, воду, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол и уксусную кислоту. В конкретных вариантах осуществления растворитель является фармацевтически приемлемым. В одном из вариантов осуществления комплекс или агрегат находится в кристаллической форме. В другом варианте осуществления комплекс или агрегат находится в некристаллической форме. В случае, когда растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат. Примеры гидратов включают, но ими не ограничиваются, гемигидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

Фраза “его отдельный энантиомер, рацемическая смесь, смесь диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство” имеет такой же смысл, как фраза “отдельный энантиомер, рацемическая смесь, смесь диастереомеров или изотопный вариант соединения, описанного в настоящем документе; или фармацевтически приемлемая соль, сольват или пролекарство соединения, описанного в настоящем документе, или отдельный энантиомер, рацемическая смесь, смесь диастереомеров или изотопный вариант соединения, описанного в настоящем документе”.

Соединения

HCV содержит геном, состоящий из однонитевой РНК позитивной полярности длиной около 9,6 т.н., кодирующий большой полипротеин длиной около 3010 аминокислот. Затем этот первичный полипротеин процессируется с образованием ряда структурных белков, включая коровый белок, С, и оболочечные гликопротеины Е1 и Е2; и неструктурные белки, включая NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B, с помощью сигнальных пептидов хозяина и двух вирусных протеаз, NS2-3 и NS3. Неструктурный белок 5A (NS5A) представляет собой многофункциональный белок, необходимый для репликации HCV. Из-за своей жизненно важной роли в вирусной репликации HCV белок NS5A активно преследуется в качестве цели лекарственного препарата для разработки анти-HCV терапии.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



(I)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

где:

s, t, A и E представляют собой (i), (ii) или (iii):

(i) s равно 1 или 2; t равно 1; A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарилен; и E представляет собой C2-6 алкинилен, C3-7 циклоалкилен, C6-14 арилен, C2-6 алкинилен-C6-14 арилен или гетероарилен; при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен, C2-6 алкинилен-5,6- или 6,6-конденсированный арилен или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен;

(ii) s равно 1 или 2; t равно 0; A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарилен; и E представляет собой C2-6 алкинилен-R3a, C3-7 циклоалкилен-R3a, C6-14 арилен-R3a или гетероарилен-R3a, при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен-R3a или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен-R3a;

(iii) s равно 0; t равно 1; A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарилен-R3a; E представляет собой C2-6 алкинилен, C3-7 циклоалкилен, C6-14 арилен или гетероарилен; при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен;

каждый R1 и R2 представляет собой независимо (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)CH(NR1bR1c)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)R1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)OR1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)NR1bR1d)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R3a представляет собой независимо водород или R3;

каждый R3, R5 и R6 представляет собой независимо (a) циано, галоген или нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -SR1a, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c; или

два R5 или два R6, которые присоединены к одному и тому же кольцу, соединены вместе с образованием связи, -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилен, C1-6 гетероалкилен, C2-6 алкенилен или C2-6 гетероалкенилен;

каждый L1 и L2 представляет собой независимо (a) связь; (b) C1-6 алкилен, C2-6 алкенилен, C2-6 алкинилен, C3-7 циклоалкилен, C6-14 арилен, C6-14 арилен-гетероарилен, гетероарилен, гетероарилен-C1-6 алкилен, гетероарилен-C2-6 алкенилен, гетероарилен-C2-6 алкинилен или гетероцикл; или (c) -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR1a-, -C(=NR1a)

NR1c-, -O-, -OC(O)O-, -OC(O)NR1a-, -OC(=NR1a)NR1c-, -OP(O)(OR1a)-, -NR1a-, -NR1aC(O)NR1c-, -NR1aC(=NR1b)NR1c-, -NR1aS(O)NR1c-, -NR1aS(O)2NR1c-, -S-, -S(O)-, -S(O)2-, -S(O)NR1a- или -S(O)2NR1a-; при условии, что арилен и ариленовая группа в С6-14 арилен-гетероариле не представляют собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен, и гетероарил и гетероариленовая группа в С6-14 арилен-гетероариле, гетероарил-С1-6 алкилене, гетероарил-С2-6 алкенилене и гетероарил-С2-6 алкинилене не представляют собой 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарил;

каждый Z1 и Z2 представляет собой независимо связь, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O2)- или -N(R7)-;

каждый R7 представляет собой независимо (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R1a, R1b, R1c и R1d представляет собой независимо водород, C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или R1a и R1c вместе с атомами С и N, к которым они присоединены, образуют гетероцикл; или R1b и R1c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

каждый n и p представляет собой независимо целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7; и

каждый q и r представляет собой независимо целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

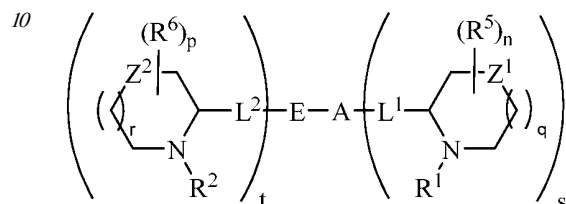
где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, гетероарил, гетероарилен, гетероцикл и гетероциклен в R1, R2, R3, R5, R6, R7, R1a, R1b, R1c, R1d, A, E, L1 или L2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, где каждый Q независимо выбран из (a) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C1-6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-7 циклоалкила, C6-14 арила, C7-15 аралкила, гетероарила и гетероцикла, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; и (c) -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)NRbRc, -C(NRa)NRbRc, -ORa, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)NRbRc, -OC(=NRa)NRbRc, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OS(O)NRbRc, -OS(O)2NRbRc, -NRbRc, -NRaC(O)Rd, -NRaC(O)ORd, -NRaC(O)NRbRc, -NRaC(=NRd)NRbRc, -NRaS(O)Rd, -NRaS(O)2Rd, -NRaS(O)NRbRc, -NRaS(O)2NRbRc, -SRa, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -S(O)NRbRc и -S(O)2NRbRc, где каждый Ra, Rb, Rc и Rd представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7

циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; или (iii) Rb и Rc вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa;

где каждый Qa независимо выбран из группы, содержащей (a) оксо, циано, галоген и нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил и гетероцикл; и (c) -C(O)Re, -C(O)ORe, -C(O)NRfRg, -C(NRe)

NRfRg, -ORe, -OC(O)Re, -OC(O)ORe, -OC(O)NRfRg, -OC(=NRe)NRfRg, -OS(O)Re, -OS(O)2Re, -OS(O)NRfRg, -OS(O)2NRfRg, -NRfRg, -NReC(O)Rh, -NReC(O)ORf, -NReC(O)NRfRg, -NReC(=NRh)NRfRg, -NReS(O)Rh, -NReS(O)2Rh, -NReS(O)NRfRg, -NReS(O)2NRfRg, -SRe, -S(O)Re, -S(O)2Re, -S(O)NRfRg и -S(O)2NRfRg; где каждый Re, Rf, Rg и Rh представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) Rf и Rg вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



(I)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

где:

s, t, A и E представляют собой (i), (ii) или (iii):

(i) s равно 1; t равно 1; A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарил; и E представляет собой C2-6 алкинилен, C6-14 арилен или гетероарил; при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарил;

(ii) s равно 1; t равно 0; A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарил; и E представляет собой C2-6 алкинилен-R3a, C6-14 арилен-R3a или гетероарил-R3a, при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен-R3a или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарил-R3a;

(iii) s равно 0; t равно 1; A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарил-R3a; E представляет собой C2-6 алкинилен, C6-14 арилен или гетероарил; при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарил;

R1 и R2 представляют собой, каждый независимо, (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)CH(NR1bR1c)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)R1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)OR1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)NR1bR1d)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R3a представляет собой независимо водород или R3;

каждый R3, R5 и R6 представляет собой независимо (a) циано, галоген или нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -SR1a, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c; или

два R5 или два R6 соединены вместе с образованием связи, -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилена, C1-6 гетероалкилена, C2-6 алкенилена или C2-6 гетероалкенилена;

L1 и L2 представляют собой, каждый независимо, (a) связь; (b) C1-6 алкилен, C2-6 алкенилен, C2-6 алкинилен, C3-7 циклоалкилен, C6-14 арилен, гетероарилен, гетероарилен-C1-6 алкилен, гетероарилен-C2-6 алкенилен, гетероарилен-C2-6 алкинилен или гетероциклилен; или (c) -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR1a-, -C(=NR1a)NR1c-, -O-, -OC(O)O-, -OC(O)NR1a-, -OC(=NR1a)NR1c-, -OP(O)(OR1a)-, -NR1a-, -NR1aC(O)NR1c-, -NR1aC(=NR1b)NR1c-, -NR1aS(O)NR1c-, -NR1aS(O)2NR1c-, -S-, -S(O)-, -S(O)2-, -S(O)NR1a- или -S(O)2NR1a-;

Z1 и Z2 представляют собой, каждый независимо, связь, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)2- или -N(R7)-;

каждый R7 представляет собой независимо (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R1a, R1b, R1c и R1d представляет собой независимо водород, C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R1a и R1c вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R1b и R1c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

n и p представляют собой, каждый независимо, целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7; и

q и r представляют собой, каждый независимо, целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, гетероарил, гетероарилен, гетероциклил и гетероциклилен в R1, R2, R3, R5, R6, R7, R1a, R1b, R1c, R1d, A, E, L1 или L2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, где каждый Q независимо выбран из (a) циано, галогена и нитро; (b) C1-6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-7 циклоалкила, C6-14 арила, C7-15 аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним

или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; и (c) -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)NRbRc, -C(NRa)NRbRc, -ORa, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)NRbRc, -OC(=NRa)NRbRc, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OS(O)NRbRc, -OS(O)2NRbRc, -NRbRc, -NRaC(O)Rd, -NRaC(O)ORd, -NRaC(O)NRbRc, -NRaC(=NRd)NRbRc, -NRaS(O)Rd, -NRaS(O)2Rd, -NRaS(O)NRbRc, -NRaS(O)2NRbRc, -SRa, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -S(O)NRbRc и -S(O)2NRbRc, где каждый Ra, Rb, Rc и Rd представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; или (iii) Rb и Rc вместе с атомом N, к которому они

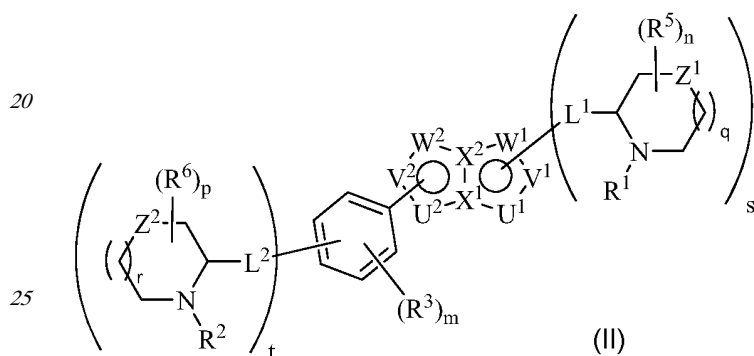
присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa;

где каждый Qa независимо выбран из группы, содержащей (a) циано, галоген и нитро;

(b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) -C(O)Re, -C(O)ORe, -C(O)NRfRg, -C(NRe)NRfRg, -ORe, -OC(O)Re, -OC(O)ORe, -OC(O)NRfRg, -OC(=NRe)NRfRg, -OS(O)Re, -OS(O)2Re, -OS(O)NRfRg, -OS(O)2NRfRg, -NRfRg, -NReC(O)Rh, -NReC(O)ORf, -NReC(O)NRfRg, -NReC(=NRh)NRfRg, -NReS(O)Rh, -NReS(O)2Rh, -NReS(O)NRfRg, -NReS(O)2NRfRg, -SRe, -S(O)Re, -S(O)2Re, -S(O)NRfRg и -S(O)2NRfRg; где каждый Re, Rf, Rg и Rh представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) Rf и Rg вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

В одном из вариантов осуществления арилен и ариленовая группа C6-14 арилен-гетероарилена в L1 или L2 в формуле I не представляют собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен, и гетероарилен и гетероариленовая группа C6-14 арилен-гетероарилена, гетероарилен-C1-6 алкилена, гетероарилен-C2-6 алкенилена и гетероарилен-C2-6 алкинилена в L1 или L2 в формуле I не представляют собой 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы II:



или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

где:

R1, R2, R3, R5, R6, L1, L2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе;

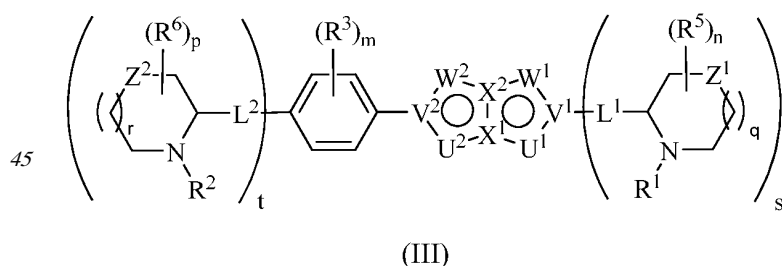
U1, U2, V1, V2, W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, C, N, O, S, CR3a или NR3a; где R3a является таким, как определено в настоящем документе;

X1 и X2 представляют собой, каждый независимо, C или N; и

m представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3 или 4;

где связи между U1 и V1, U1 и X1, V1 и W1, W1 и X2, U2 и V2, U2 и X1, V2 и W2, W2 и X2 и X1 и X2 представляют собой, каждая, одинарную или двойную связь.

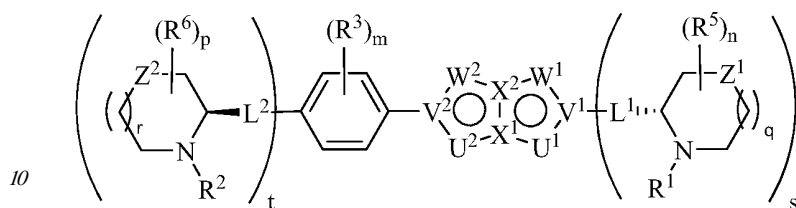
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы III:



или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или

изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

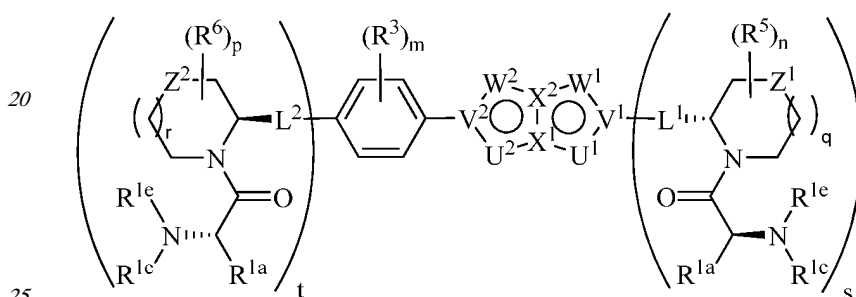
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIIa:



(IIIa)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

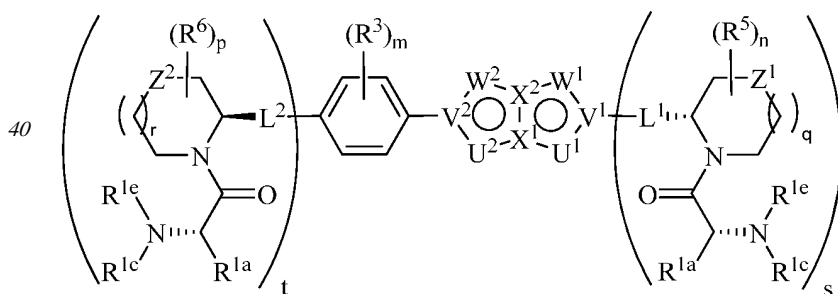
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIIb:



(IIIb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе; и каждый R1e представляет собой независимо (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или (c) -C(O)R1b, -C(O)OR1b или -C(O)NR1bR1d, где R1b и R1d, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIIc:

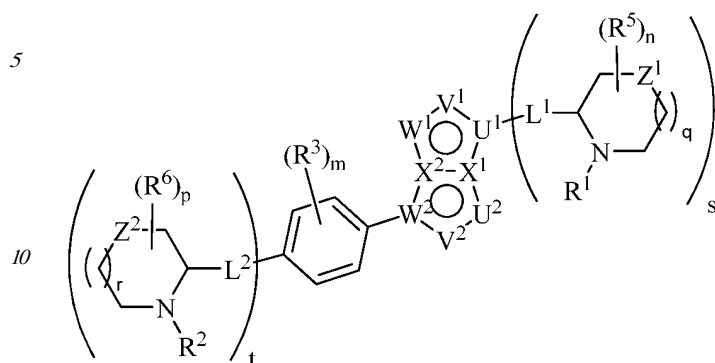


(IIIc)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем

в настоящем документе.

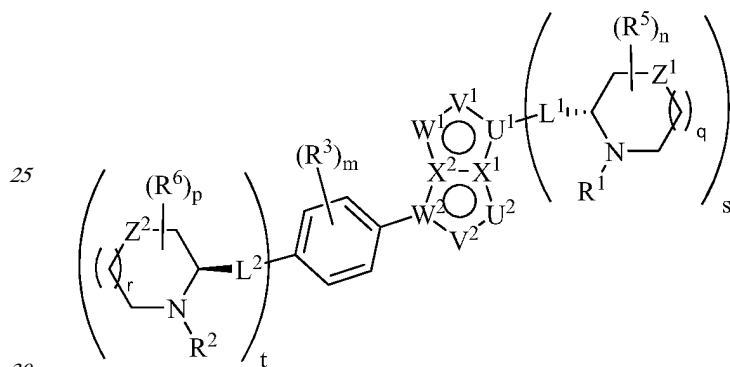
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IV:



(IV)

15 или его отдельному энантимеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IVa:



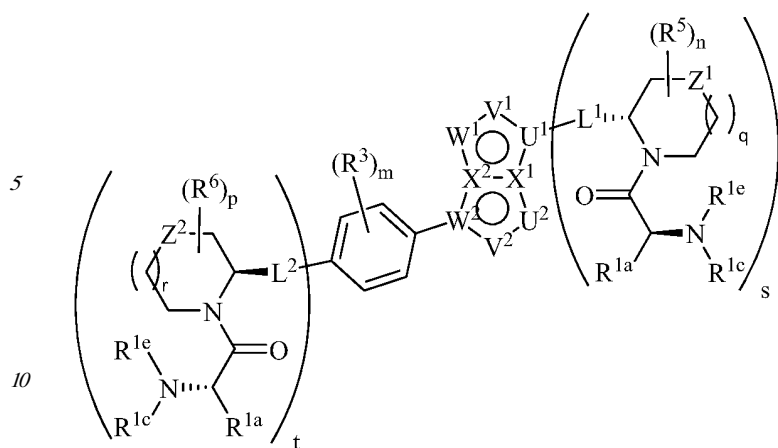
(IVa)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

35 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IVb:

40

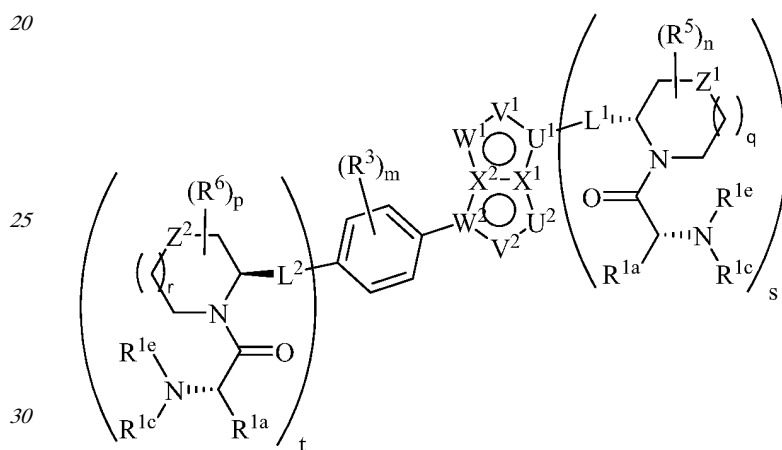
45



(IVb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IVc:



(IVc)

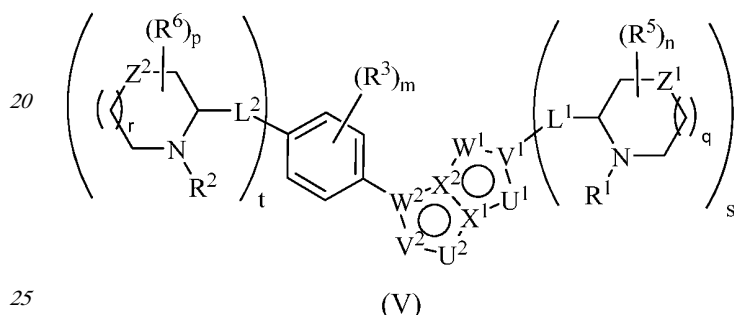
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле II, IV, IVa, IVb или IVc, в одном из вариантов осуществления, U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 и W1 представляют собой S, и V1 и V2 представляют собой CH; в другом варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 и W1 представляют собой CH, и V1 и V2 представляют собой N; в еще одном варианте осуществления U1, X1 и X2 представляют собой C, U2, V1 и V2 представляют собой CH, W1 представляет собой S, и W2 представляет собой N; в другом варианте осуществления U1 представляет собой N, U2 представляет собой S, V1, V2 и W1 представляют собой CH, и W2, X1 и X2 представляют собой C.

В формуле II, IV, IVa, IVb или IVc, в одном из вариантов осуществления U1, X1 и X2 представляют собой C, V1, V2, U2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W1 представляет собой S, и W2 представляет собой N; в другом варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 и W1 представляют собой S, и V1 и V2

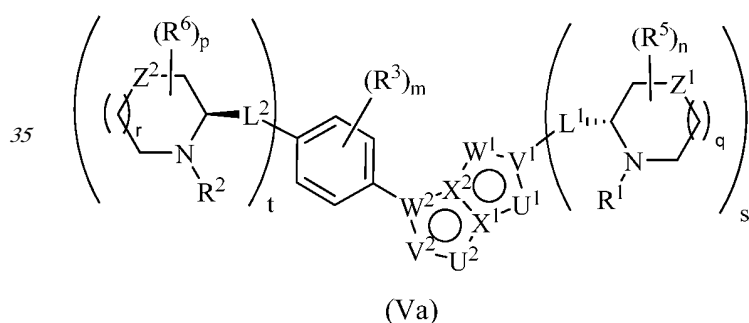
представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 представляет собой NR3a, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и W1 представляет собой S; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 представляет собой NR3a, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и W1 представляет собой O; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 представляет собой S, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и X1 представляют собой C, U2, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W1, W2 и X2 представляют собой N; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V1 и V2 представляют собой N; в другом варианте осуществления U1 представляет собой N, U2 представляет собой S, V1, V2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W2, X1 и X2 представляют собой C; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы V:



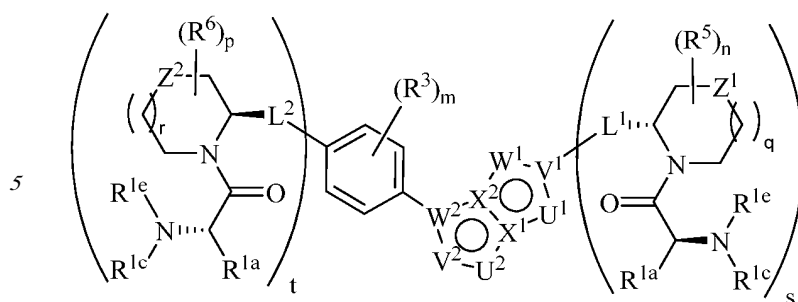
или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы Va:



или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

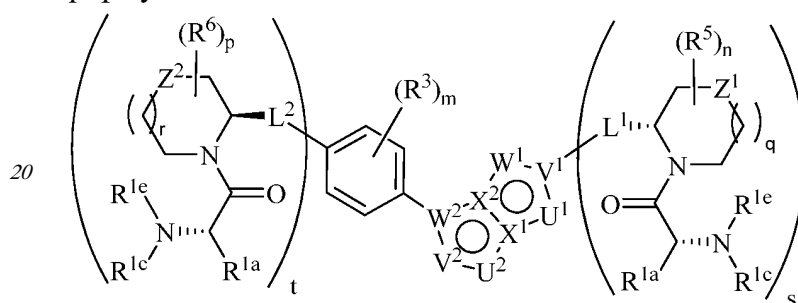
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы Vb:



(Vb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Веще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы Vc:



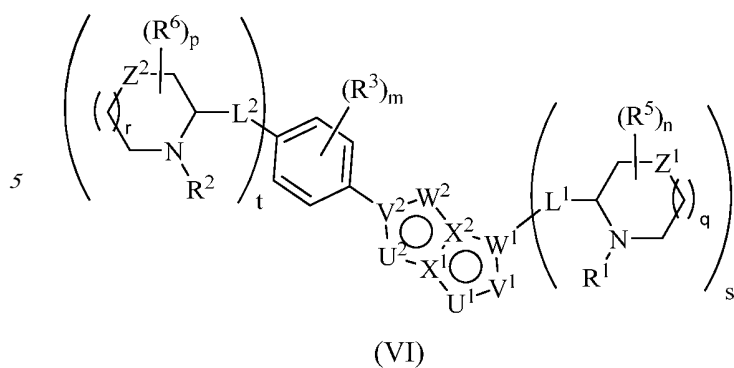
(Vc)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле II, V, Va, Vb или Vc, в одном из вариантов осуществления U¹ представляет собой S, U², V² и W¹ представляют собой CH, V¹, X¹ и X² представляют собой C, и W² представляет собой N; в другом варианте осуществления U¹ и V² представляют собой CH, U² и W¹ представляют собой S, и V¹, W², X¹ и X² представляют собой C.

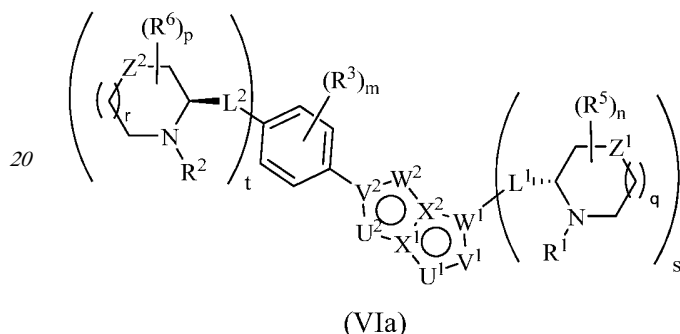
В формуле II, V, Va, Vb или Vc, в одном из вариантов осуществления, U¹ и V² представляют собой, каждый независимо, CR^{3a}, U² и W¹ представляют собой S, и V¹, W², X¹ и X² представляют собой C; в другом варианте осуществления U¹ и V² представляют собой, каждый независимо, CR^{3a}, U² представляет собой S, V¹, W², X¹ и X² представляют собой C, и W¹ представляет собой NR^{3a}; в еще одном варианте осуществления U¹ и X² представляют собой N, U² представляет собой S, V¹, W² и X¹ представляют собой C, и V² и W¹ представляют собой, каждый независимо, CR^{3a}; где каждый R^{3a} является таким, как определено в настоящем документе.

Веще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VI:



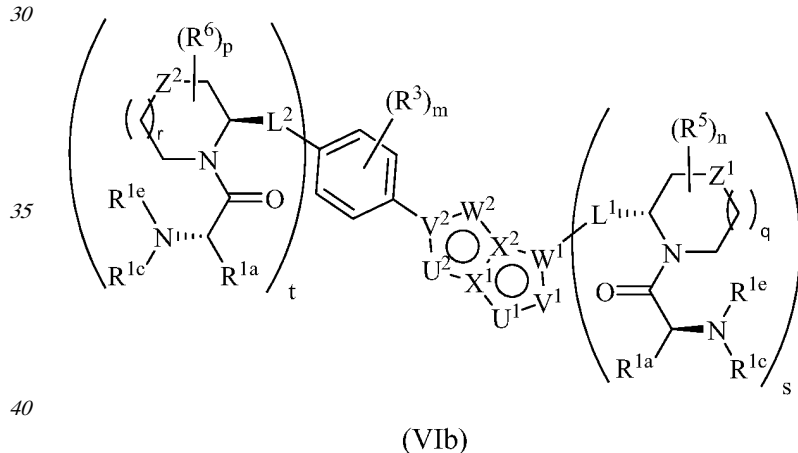
или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R¹, R², R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIa:



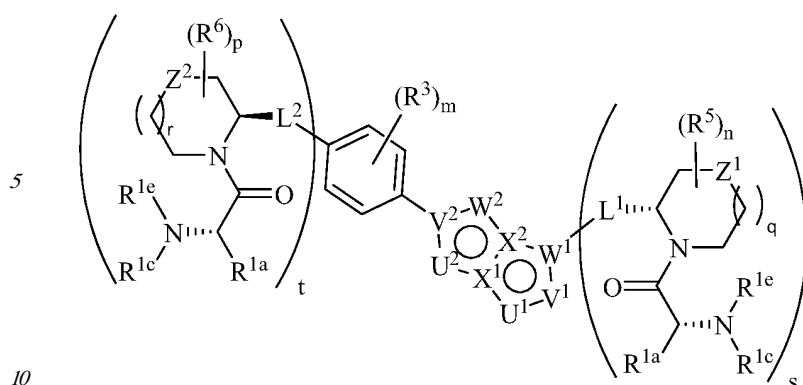
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R¹, R², R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIb:



или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIc:



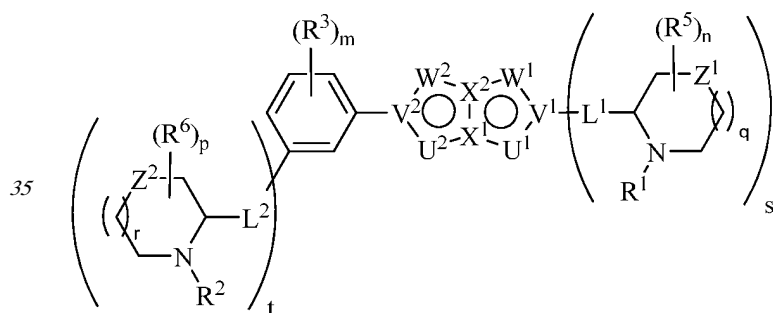
(VIc)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле II, VI, VIa, VIb или VIc, в одном из вариантов осуществления U1, V1 и W2 представляют собой CH, U2 представляет собой S, V2, X1 и X2 представляют собой C, и W1 представляет собой N; в другом варианте осуществления U1 и W2 представляют собой S, U2 и V1 представляют собой CH, и V2, W1, X1 и X2 представляют собой C.

В формуле II, VI, VIa, VIb или VIc, в одном из вариантов осуществления, U1 и W2 представляют собой S, U2 и V1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и V2, W1, X1 и X2 представляют собой C; в другом варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и X2 представляют собой N, V1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и V2, W1 и X1 представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и V1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V2, W1, X1 и X2 представляют собой C; и W2 представляет собой NR3a; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

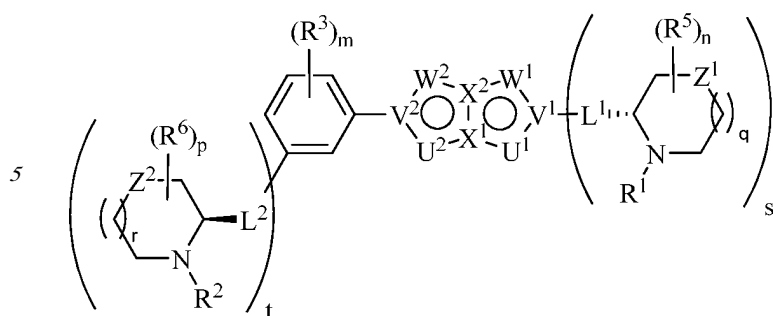
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VII:



(VII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

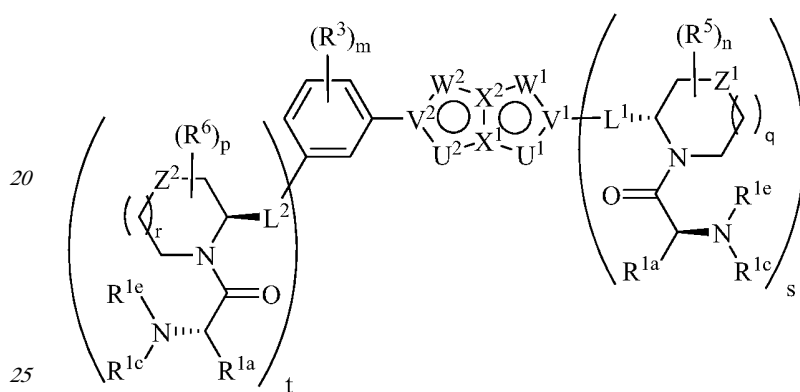
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIIa:



(VIIa)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R¹, R², R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

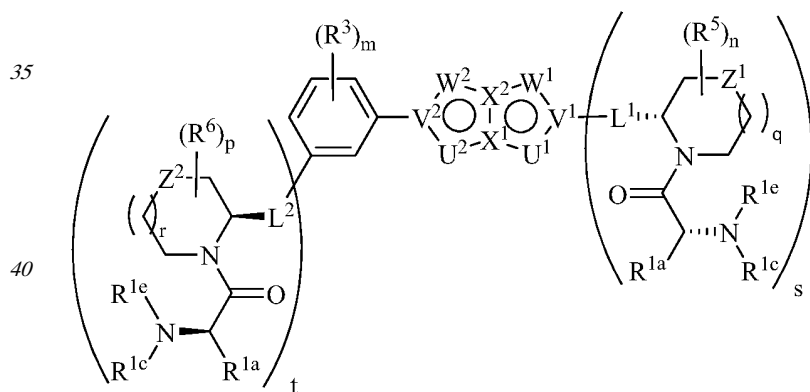
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIIb:



(VIIb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIIc:

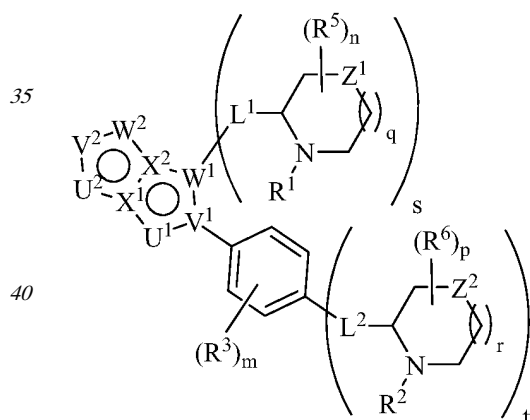


(VIIc)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле II, VII, VIIa, VIIb или VIIc, в одном из вариантов осуществления, U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой S, V1, V2 и X1 представляют собой C, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в другом варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и X2 представляют собой N, V1, V2 и X1 представляют собой C, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой O, V1, V2 и X1 представляют собой C, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой O, U2 и X2 представляют собой N, V1, V2 и X1 представляют собой C, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой NR3a, U2 представляет собой S, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C, W1 представляет собой CR3a, и W2 представляет собой N; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 представляет собой S, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C, W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C, W2 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 представляет собой O, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C, W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой N, U2 и W1 представляют собой S, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой S, U2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой NR3a, V1, V2 и X1 представляют собой C, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 представляет собой NR3a, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в другом варианте осуществления U1, W2 и X1 представляют собой N, U2 представляет собой CR3a, V1, V2 и X2 представляют собой C, и W1 представляет собой S; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

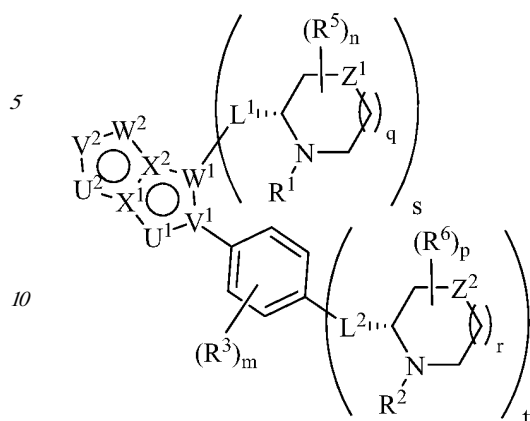
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIII:



(VIII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

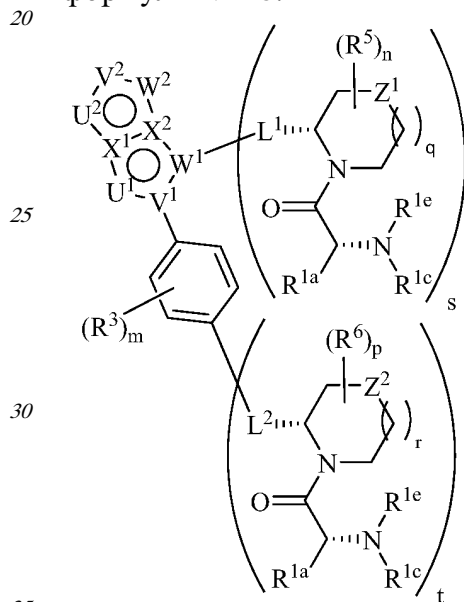
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIIa:



(VIIIa)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

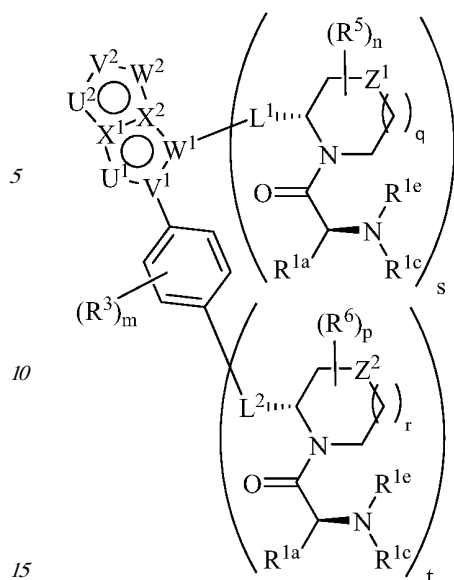
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIIIb:



(VIIIb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIIIc:

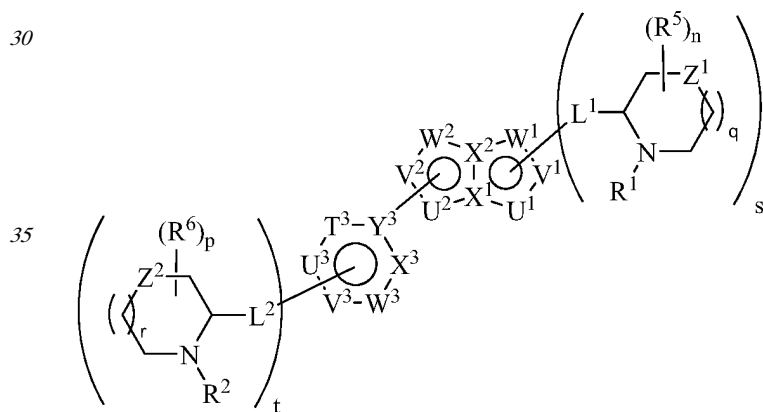


(VIIIc)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле II, VIII, VIIIa, VIIIb или VIIIc, в одном из вариантов осуществления, U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой S, V1, W1 и X1 представляют собой C, и V2 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в другом варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и X2 представляют собой N, V1, W1 и X1 представляют собой C, и V2 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IX:



(IX)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

где:

R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе;

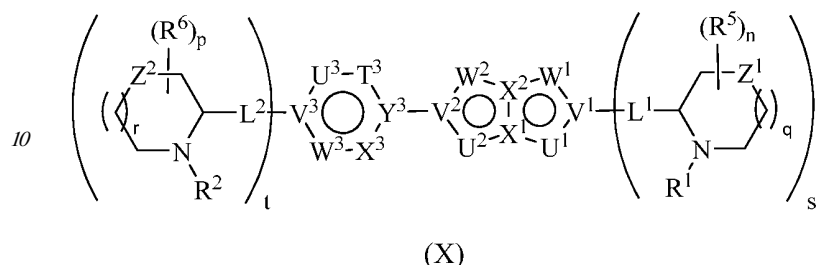
T3 представляет собой связь, C, N, O, S, CR3a или NR3a; где R3a является таким, как

определено в настоящем документе;

U3, V3, W3 и X3 представляют собой, каждый независимо, C, N, O, S, CR3a или NR3a; где R3a является таким, как определено в настоящем документе; и

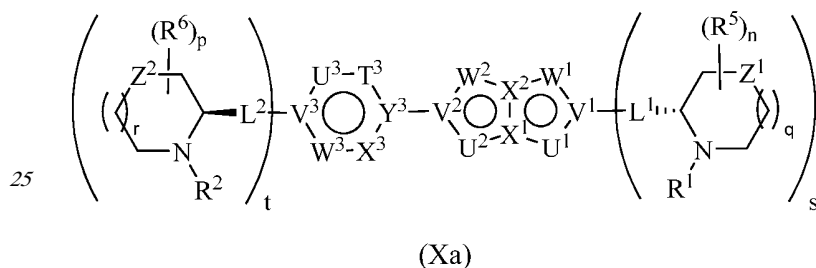
Y3 представляет собой C или N.

5 Веще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы X:



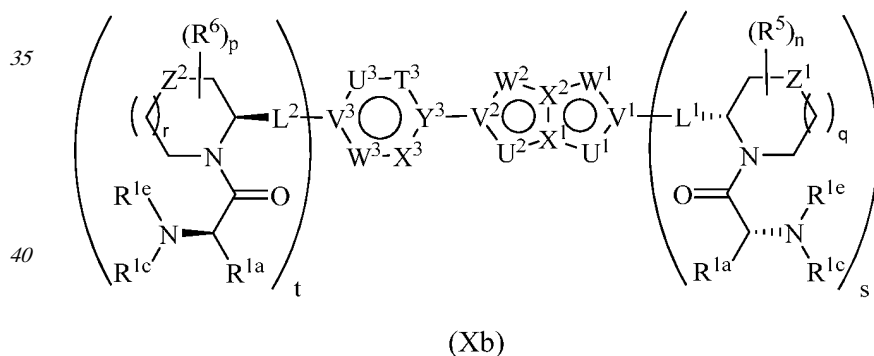
или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или
15 изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению
20 формулы Xa:



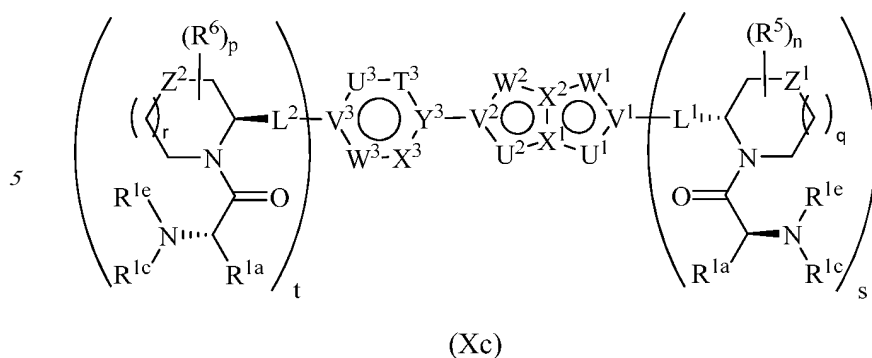
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату
или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3,
30 X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы Xb:



или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату
или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2,
45 W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Веще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы Xc:



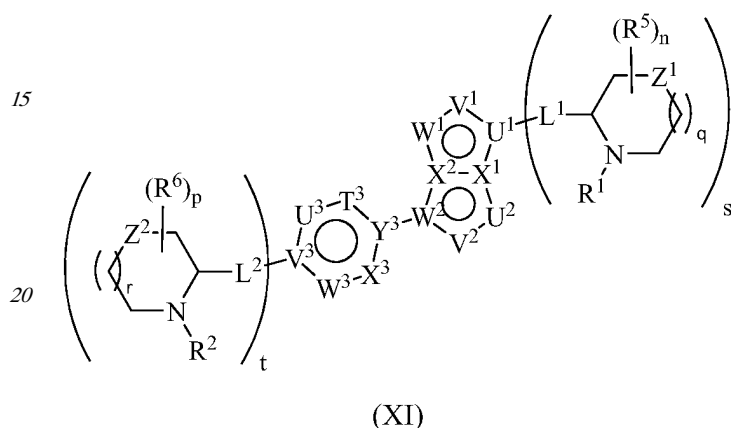
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R⁵, R⁶, L¹, L², T³, U¹, U², U³, V¹, V², V³, W¹, W², W³, X¹, X², X³, Y³, Z¹, Z², n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле IX, X, Xa, Xb или Xc, в одном из вариантов осуществления U¹ и X² представляют собой N, U² представляет собой S, V¹, V² и X¹ представляют собой C, и W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR_{3a}; в другом варианте осуществления U¹ представляет собой S, U² и X² представляют собой N, V¹, V² и X¹ представляют собой C, и W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR_{3a}; в еще одном варианте осуществления U¹ и X² представляют собой N, U² представляет собой O, V¹, V² и X¹ представляют собой C, и W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR_{3a}; в еще одном варианте осуществления U¹ представляет собой O, U² и X² представляют собой N, V¹, V² и X¹ представляют собой C, и W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR_{3a}; в еще одном варианте осуществления U¹ представляет собой NR_{3a}, U² представляет собой S, V¹, V², X¹ и X² представляют собой C, W¹ представляет собой CR_{3a}, и W² представляет собой N; в еще одном варианте осуществления U¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR_{3a}, U² представляет собой S, V¹, V², X¹ и X² представляют собой C, W¹ представляет собой NR_{3a}; в еще одном варианте осуществления U¹ представляет собой S, U² и W¹ представляют собой, каждый независимо, CR_{3a}, V¹, V², X¹ и X² представляют собой C, W² представляет собой NR_{3a}; в еще одном варианте осуществления U¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR_{3a}, U² представляет собой O, V¹, V², X¹ и X² представляют собой C, W¹ представляет собой NR_{3a}; в еще одном варианте осуществления U¹ и W² представляют собой N, U² и W¹ представляют собой S, V¹, V², X¹ и X² представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U¹ и W² представляют собой S, U² и W¹ представляют собой, каждый независимо, CR_{3a}, V¹, V², X¹ и X² представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U¹ и X² представляют собой N, U² представляет собой NR_{3a}, V¹, V² и X¹ представляют собой C, и W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR_{3a}; в еще одном варианте осуществления U¹ представляет собой S, U² представляет собой NR_{3a}, V¹, V², X¹ и X² представляют собой C, и W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR_{3a}; в другом варианте осуществления U¹, W² и X¹ представляют собой N, U² представляет собой CR_{3a}, V¹, V² и X² представляют собой C, и W¹ представляет собой S; где каждый R_{3a} является таким, как определено в настоящем документе.

В формуле IX, X, Xa, Xb или Xc, в одном из вариантов осуществления, T³, U³, W³ и X³ представляют собой, каждый независимо, CR_{3a}, V³ и Y³ представляют собой C; в другом варианте осуществления T³ представляет собой связь; в еще одном варианте осуществления T³ представляет собой связь, U³ представляет собой NR_{3a}, V³ и Y³ представляют собой C, W³ представляет собой N, и X³ представляет собой CR_{3a}; в еще

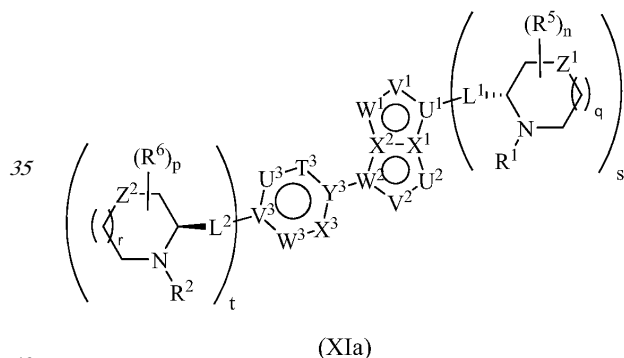
одном варианте осуществления ТЗ представляет собой связь, U3, W3 и X3 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V3 представляет собой C, и Y3 представляют собой N; в еще одном варианте осуществления ТЗ представляет собой связь, U3 представляет собой S, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой CR3a, и X3 представляет собой N; в еще одном варианте осуществления ТЗ представляет собой связь, U3 представляет собой S, V3 и Y3 представляют собой C, W1 представляет собой N, и X3 представляет собой CR3a; в еще одном варианте осуществления ТЗ представляет собой связь, U3 представляет собой N, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой NR3a, и X3 представляет собой CR3a; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XI:



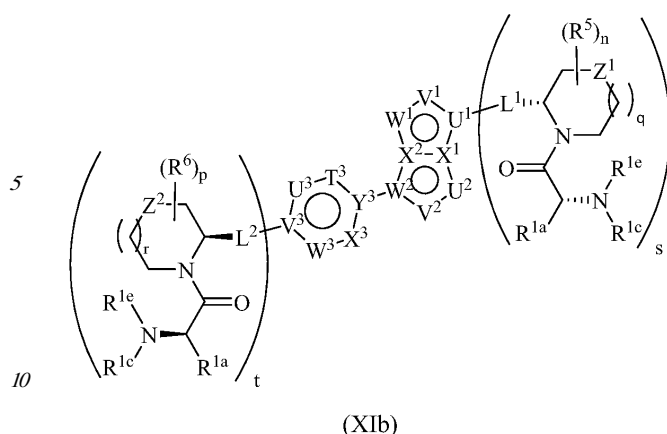
или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIa:



или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

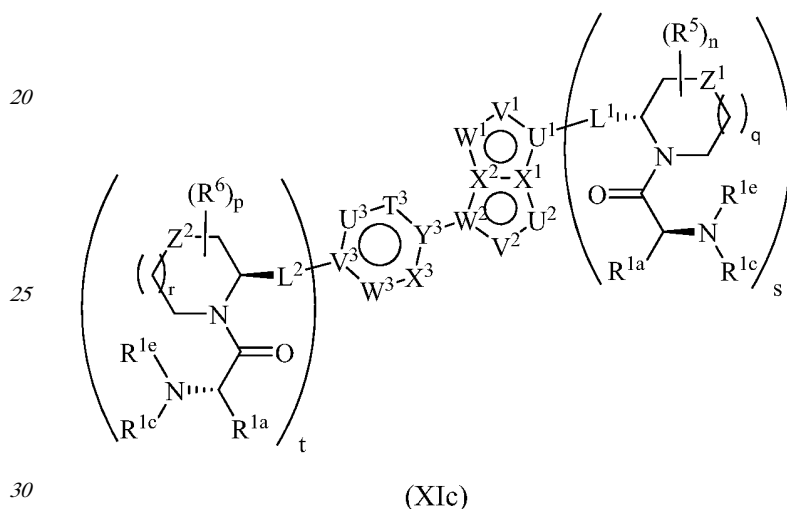
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIIb:



или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в

15 настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIc:



или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в

35 настоящем документе.

В формуле IX, XI, XIa, XIb или XIc, в одном из вариантов осуществления, U1, X1 и X2 представляют собой C, V1, V2, U2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W1 представляет собой S, и W2 представляет собой N; в другом варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 и W1 представляют собой S, и V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 представляет собой NR3a, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и W1 представляет собой S; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 представляет собой NR3a, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и W1 представляет собой O; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 представляет собой S, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и X1 представляют собой C, U2, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W1, W2 и X2 представляют собой N; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1

40

45

и X2 представляют собой C, U2 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V1 и V2 представляют собой N; в другом варианте осуществления U1 представляет собой N, U2 представляет собой S, V1, V2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W2, X1 и X2 представляют собой C; где каждый R3a является таким, как

определено в настоящем документе.

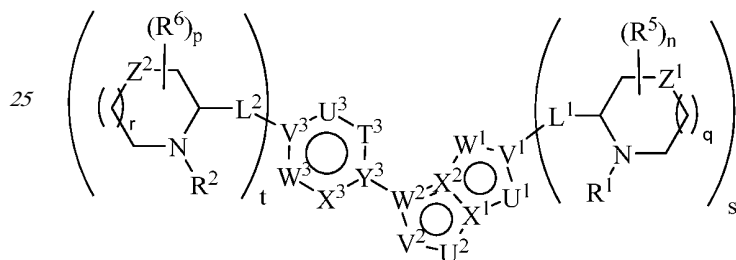
В формуле IX, XI, XIa, XIb или XIc, в одном из вариантов осуществления, T3, U3, W3 и X3 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V3 и Y3 представляют собой C; в другом варианте осуществления T3 представляет собой связь; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой NR3a, V3 и Y3

представляют собой C, W3 представляет собой N, и X3 представляет собой CR3a; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3, W3 и X3 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V3 представляет собой C, и Y3 представляет собой N; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой S, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой CR3a, и X3 представляет собой N; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3

представляет собой S, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой N, и X3 представляет собой CR3a; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой N, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой NR3a, и X3 представляет собой CR3a; где каждый R3a является таким, как определено

в настоящем документе.

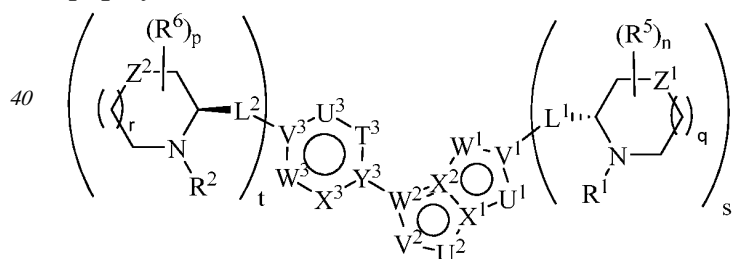
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XII:



(XII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIIa:

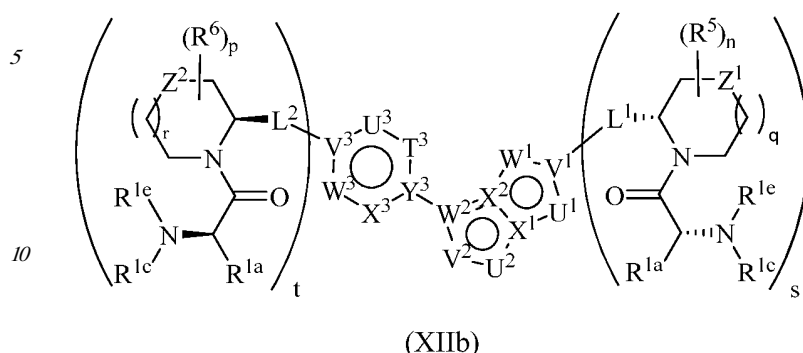


(XIIa)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в

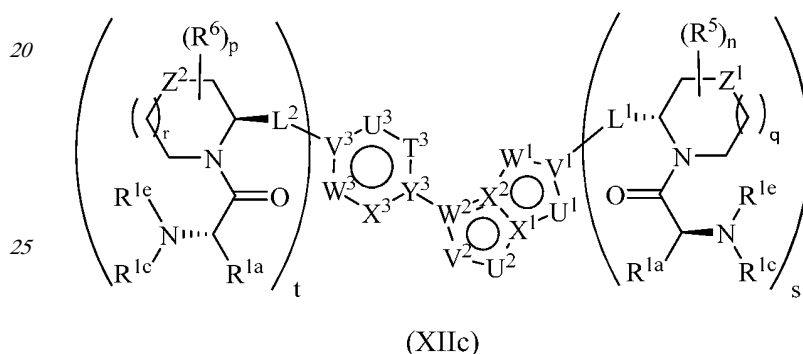
настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIIb:



или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIIc:



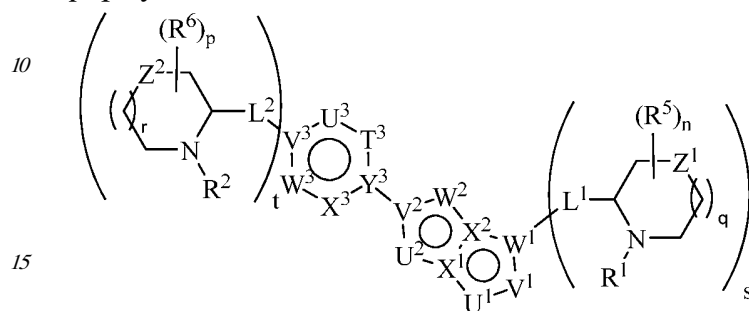
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле IX, XII, XIIa, XIIb или XIIc, в одном из вариантов осуществления, U1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 и W1 представляют собой S, и V1, W2, X1 и X2 представляют собой C; в другом варианте осуществления U1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 представляет собой S, V1, W2, X1 и X2 представляют собой C, и W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой S, V1, W2 и X1 представляют собой C, и V2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

В формуле IX, XII, XIIa, XIIb или XIIc, в одном из вариантов осуществления, T3, U3, W3 и X3 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V3 и Y3 представляют собой C; в другом варианте осуществления T3 представляет собой связь; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой NR3a, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой N, и X3 представляет собой CR3a; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3, W3 и X3 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V3 представляет собой C, и Y3 представляет собой N; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой S, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой CR3a, и X3 представляет

собой N; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой S, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой N, и X3 представляет собой CR3a; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой N, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой NR3a, и X3 представляет собой CR3a; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

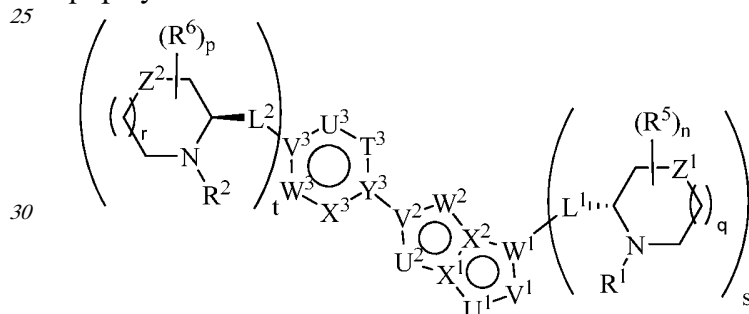
Веще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIII:



(XIII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

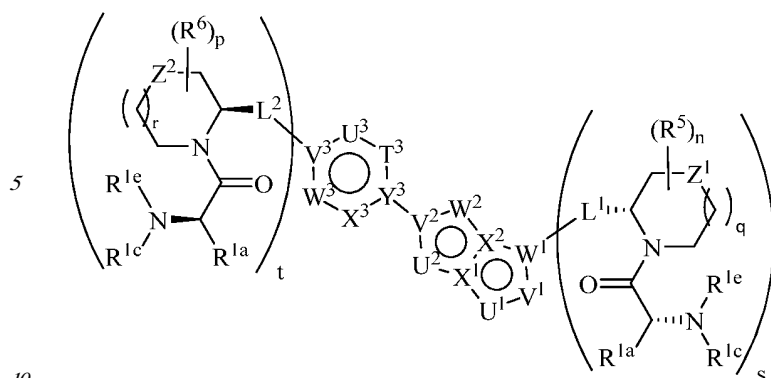
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIIIa:



(XIIIa)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

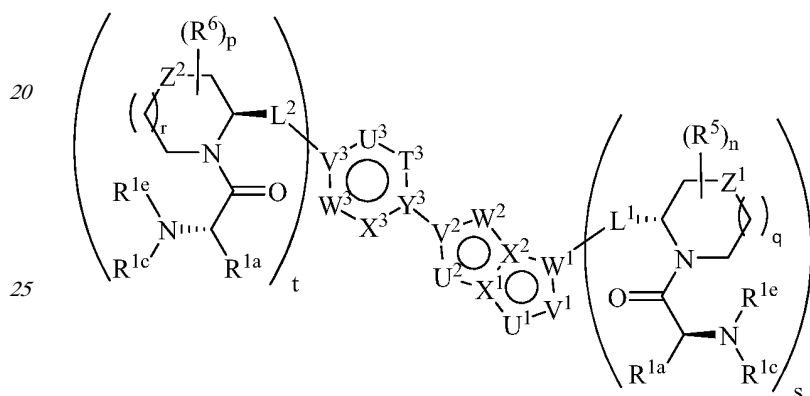
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIIIb:



(XIIIb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIIIc:



(XIIIc)

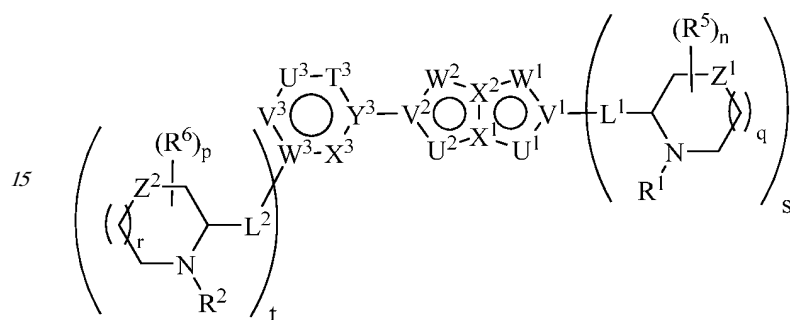
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле IX, XIII, XIIIa, XIIIb или XIIIc, в одном из вариантов осуществления, U1 и W2 представляют собой S, U2 и V1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и V2, W1, X1 и X2 представляют собой C; в другом варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и X2 представляют собой N, V1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и V2, W1 и X1 представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и V1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V2, W1, X1 и X2 представляют собой C; и W2 представляет собой NR3a; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

В формуле IX, XIII, XIIIa, XIIIb или XIIIc, в одном из вариантов осуществления, T3, U3, W3 и X3 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V3 и Y3 представляют собой C; в другом варианте осуществления T3 представляет собой связь; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой NR3a, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой N, и X3 представляет собой CR3a; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3, W3 и X3 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V3 представляет собой C, и Y3

представляет собой N; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой S, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой CR3a, и X3 представляет собой N; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой S, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой N, и X3 представляет собой CR3a; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой N, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой NR3a, и X3 представляет собой CR3a; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

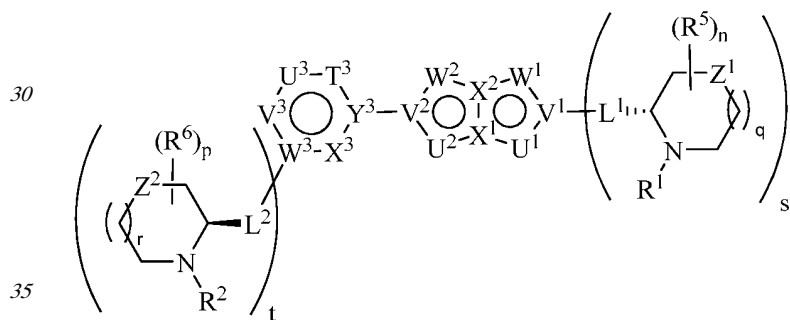
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIV:



(XIV)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

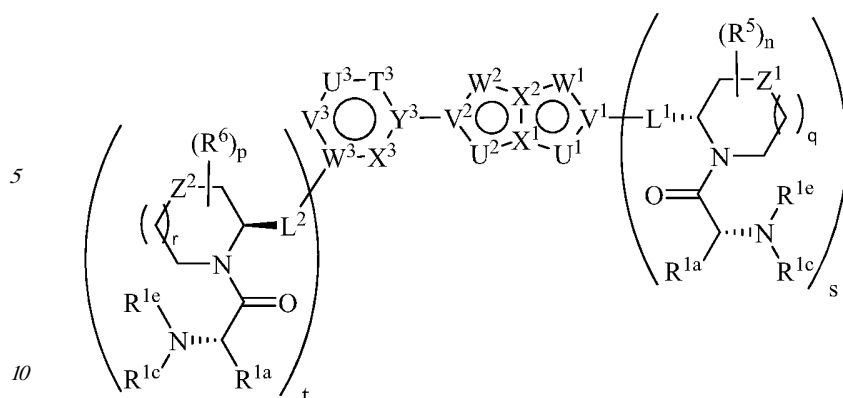
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIVa:



(XIVa)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

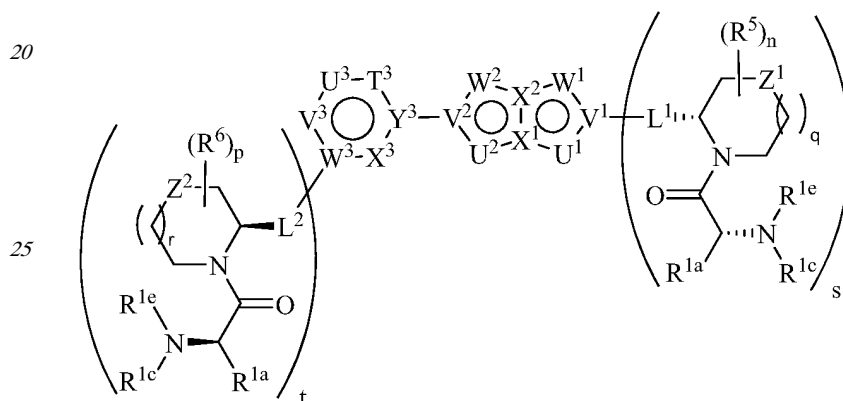
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIVb:



(XIVb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R⁵, R⁶, L¹, L², T³, U¹, U², U³, V¹, V², V³, W¹, W², W³, X¹, X², X³, Y³, Z¹, Z², n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIVc:



(XIVc)

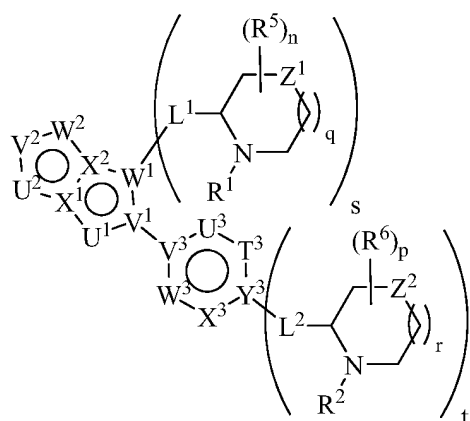
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R⁵, R⁶, L¹, L², T³, U¹, U², U³, V¹, V², V³, W¹, W², W³, X¹, X², X³, Y³, Z¹, Z², n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле IX, XIV, XIVa, XIVb или XIVc, в одном из вариантов осуществления, U¹ и X² представляют собой N, U² представляет собой S, V¹, V² и X¹ представляют собой C, и W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR^{3a}; в другом варианте осуществления U¹ представляет собой S, U² и X² представляют собой N, V¹, V² и X¹ представляют собой C, и W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR^{3a}; в еще одном варианте осуществления U¹ и X² представляют собой N, U² представляет собой O, V¹, V² и X¹ представляют собой C, и W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR^{3a}; в еще одном варианте осуществления U¹ представляет собой O, U² и X² представляют собой N, V¹, V² и X¹ представляют собой C, и W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR^{3a}; в еще одном варианте осуществления U¹ представляет собой NR^{3a}, U² представляет собой S, V¹, V², X¹ и X² представляют собой C, W¹ представляет собой CR^{3a}, и W² представляет собой N; в еще одном варианте осуществления U¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR^{3a}, U² представляет собой S, V¹, V², X¹ и X² представляют собой C, W¹ представляет собой NR^{3a}; в еще

одном варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C, W2 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 представляет собой O, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C, W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой N, U2 и W1 представляют собой S, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой S, U2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой NR3a, V1, V2 и X1 представляют собой C, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 представляет собой NR3a, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в другом варианте осуществления U1, W2 и X1 представляют собой N, U2 представляет собой CR3a, V1, V2 и X2 представляют собой C, и W1 представляет собой S; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

В формуле IX, XIV, XIVa, XIVb или XIVc, в одном из вариантов осуществления, T3, U3, V3 и X3 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W3 и Y3 представляют собой C; в другом варианте осуществления T3 представляет собой связь; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

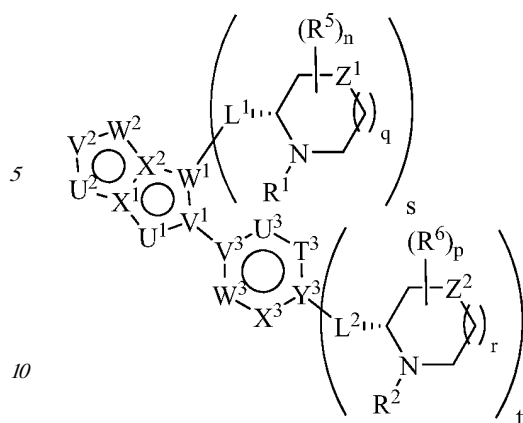
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XV:



(XV)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

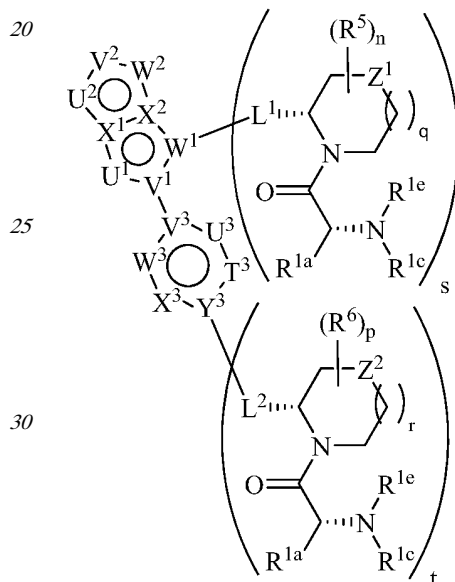
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XVa:



(XVa)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R¹, R², R⁵, R⁶, L¹, L², T³, U¹, U², U³, V¹, V², V³, W¹, W², W³, X¹, X², X³, Y³, Z¹, Z², n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

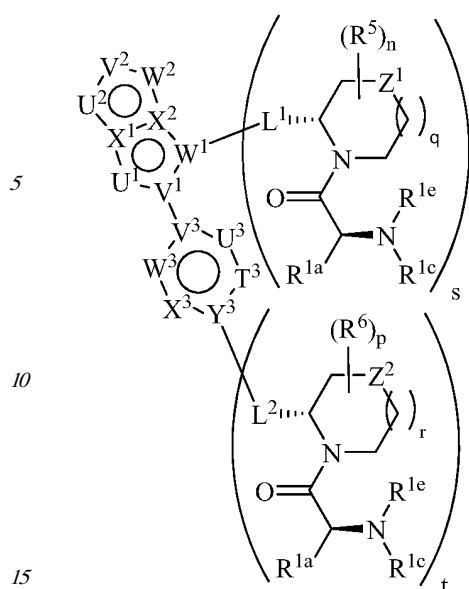
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XVb:



(XVb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R⁵, R⁶, L¹, L², T³, U¹, U², U³, V¹, V², V³, W¹, W², W³, X¹, X², X³, Y³, Z¹, Z², n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XVc:



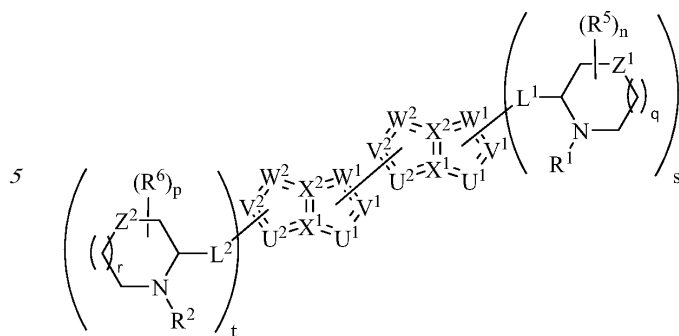
(XVc)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле IX, XV, XVa, XVb или XVc, в одном из вариантов осуществления, U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой S, V1, W1 и X1 представляют собой C, и V2 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в другом варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и X2 представляют собой N, V1, W1 и X1 представляют собой C, и V2 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

В формуле IX, XV, XVa, XVb или XVc, в одном из вариантов осуществления, T3, U3, W3 и X3 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V3 и Y3 представляют собой C; в другом варианте осуществления T3 представляет собой связь; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой NR3a, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой N, и X3 представляет собой CR3a; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3, W3 и X3 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V3 представляет собой C, и Y3 представляет собой N; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой S, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой CR3a, и X3 представляет собой N; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой S, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой N, и X3 представляет собой CR3a; в еще одном варианте осуществления T3 представляет собой связь, U3 представляет собой N, V3 и Y3 представляют собой C, W3 представляет собой NR3a, и X3 представляет собой CR3a; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

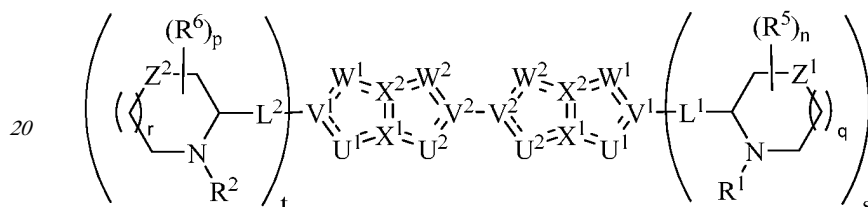
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XVI:



(XVI)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

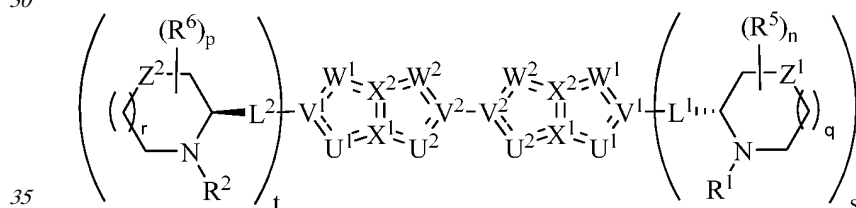
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XVII:



(XVII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

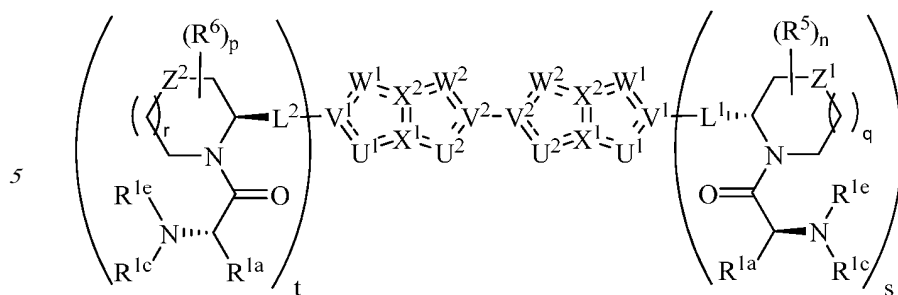
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XVIIa:



(XVIIa)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

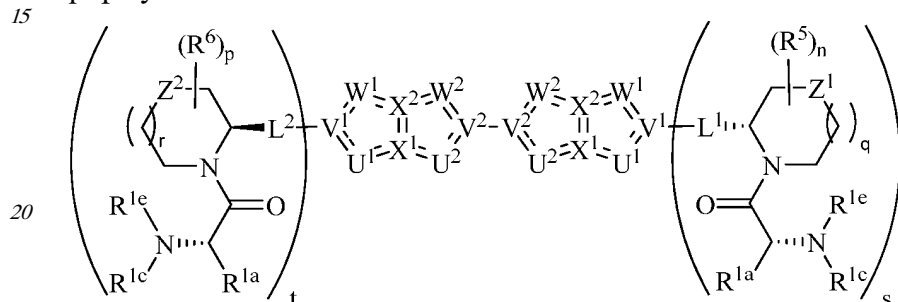
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XVПb:



(XVIIb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XVIIc:



(XVIIc)

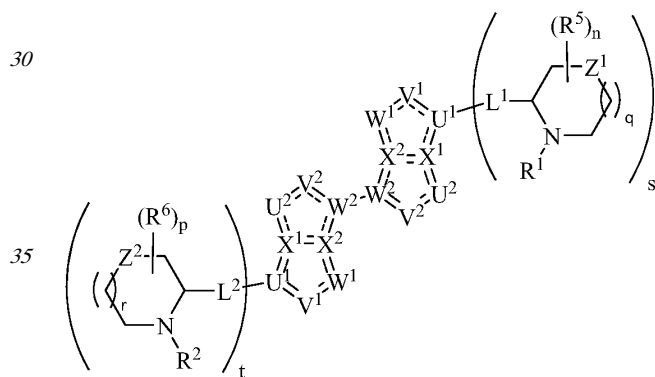
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле II, XVI, XVII, XVIIa, XVIIb или XVIIc, в одном из вариантов осуществления, U¹ и X² представляют собой N, U² представляет собой S, W¹ и W² представляют собой CH и V¹, V² и X¹ представляют собой C; в другом варианте осуществления U¹ представляет собой S, U² и X² представляют собой N, W¹ и W² представляют собой CH, и V¹, V² и X¹ представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U¹ и X² представляют собой N, U² представляет собой O, W¹ и W² представляют собой CH, и V¹, V² и X¹ представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U¹ представляет собой O, U² и X² представляют собой N, W¹ и W² представляют собой CH, и V¹, V² и X¹ представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U¹ представляет собой S, U² и W¹ представляют собой CH, W² представляет собой NR^{3a}, и V¹, V², X¹ и X² представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U¹ представляет собой NR^{3a}, U² и W¹ представляют собой CH, W² представляет собой S, и V¹, V², X¹ и X² представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U¹ представляет собой NR^{3a}, U² представляет собой S, W¹ представляет собой CH, W² представляет собой N, и V¹, V², X¹ и X² представляют собой C; в другом варианте осуществления U¹ представляет собой S, U² представляет собой NR^{3a}, W¹ представляет собой N, W² представляет собой CH, и V¹, V², X¹ и X² представляют собой C; где каждый R^{3a} является таким, как определено в настоящем документе.

В формуле II, XVI, XVII, XVIIa, XVIIb или XVIIc, в одном из вариантов осуществления, U¹ и X² представляют собой N, U² представляет собой S, V¹, V² и X¹ представляют собой C, и W¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR^{3a}; в другом варианте осуществления U¹ представляет собой S, U² и X² представляют собой N, V¹, V² и X¹

представляют собой С, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой O, V1, V2 и X1 представляют собой С, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой O, U2 и X2 представляют собой N, V1, V2 и X1 представляют собой С, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой NR3a, U2 представляет собой S, V1, V2, X1 и X2 представляют собой С, W1 представляет собой CR3a, и W2 представляет собой N; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 представляет собой S, V1, V2, X1 и X2 представляют собой С, W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V1, V2, X1 и X2 представляют собой С, W2 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 представляет собой O, V1, V2, X1 и X2 представляют собой С, W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой N, U2 и W1 представляют собой S, V1, V2, X1 и X2 представляют собой С; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой S, U2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V1, V2, X1 и X2 представляют собой С; в еще одном варианте осуществления U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой NR3a, V1, V2 и X1 представляют собой С, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 представляет собой NR3a, V1, V2, X1 и X2 представляют собой С, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в другом варианте осуществления U1, W2 и X1 представляют собой N, U2 представляет собой CR3a, V1, V2 и X2 представляют собой С, и W1 представляет собой S; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

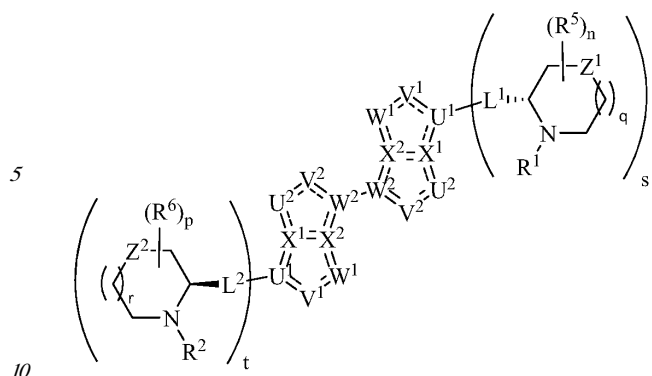
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XVIII:



(XVIII)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

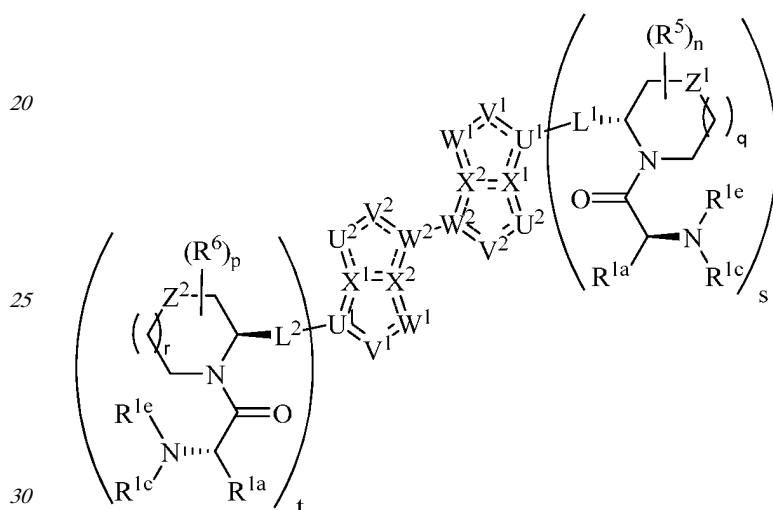
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XVIIIa:



(XVIIIa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XVIIIb:



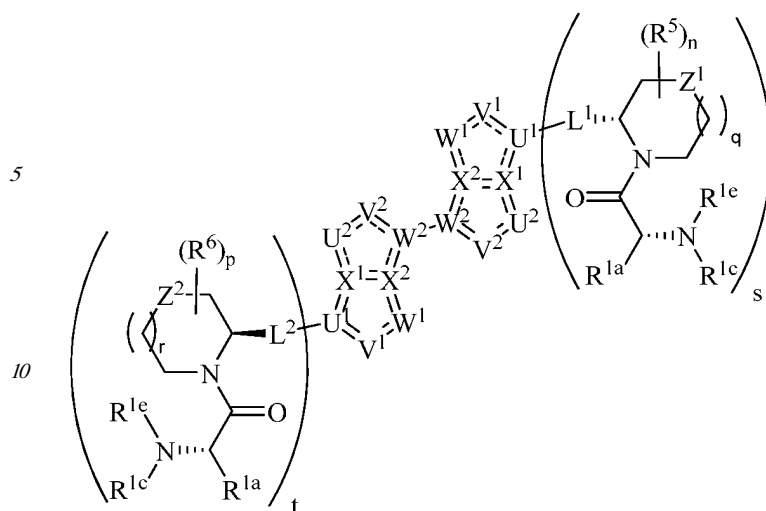
(XVIIIb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XVIIIc:

40

45



(XVIIIc)

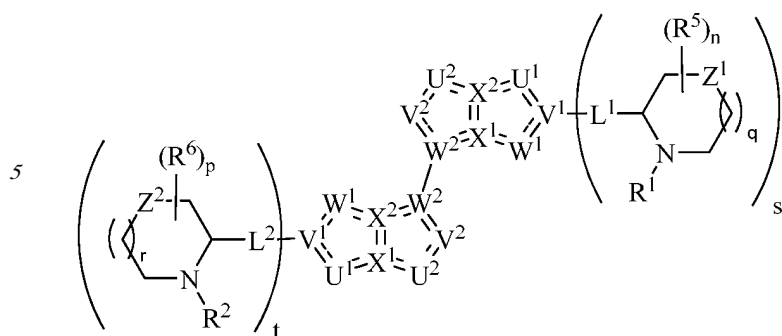
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле II, XVI, XVIII, XVIIIa, XVIIIb или XVIIIc, в одном из вариантов

осуществления, U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 и W1 представляют собой S, и V1 и V2 представляют собой CH; в другом варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 и W1 представляют собой CH, и V1 и V2 представляют собой N; в еще одном варианте осуществления U1, X1 и X2 представляют собой C, U2, V1 и V2 представляют собой CH, W1 представляет собой S, и W2 представляет собой N; в другом варианте осуществления U1 представляет собой N, U2 представляет собой S, V1, V2 и W1 представляют собой CH, и W2, X1 и X2 представляют собой C.

В формуле II, XVI, XVIII, XVIIIa, XVIIIb или XVIIIc, в одном из вариантов осуществления, U1, X1 и X2 представляют собой C, V1, V2, U2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W1 представляет собой S, и W2 представляет собой N; в другом варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 и W1 представляют собой S, и V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 представляет собой NR3a, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и W1 представляет собой S; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 представляет собой NR3a, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и W1 представляет собой O; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 представляет собой S, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и X1 представляют собой C, U2, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W1, W2 и X2 представляют собой N; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V1 и V2 представляют собой N; в другом варианте осуществления U1 представляет собой N, U2 представляет собой S, V1, V2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W2, X1 и X2 представляют собой C; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

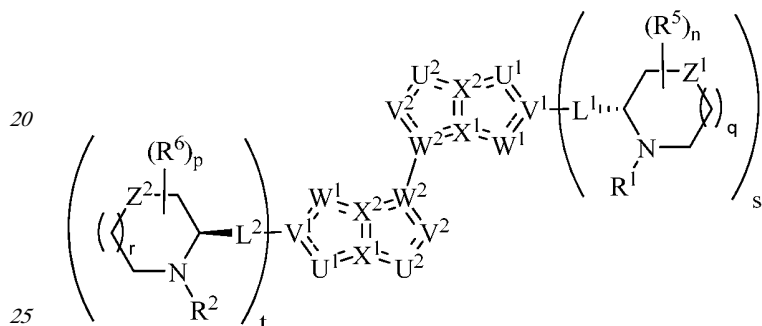
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIX:



(XIX)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

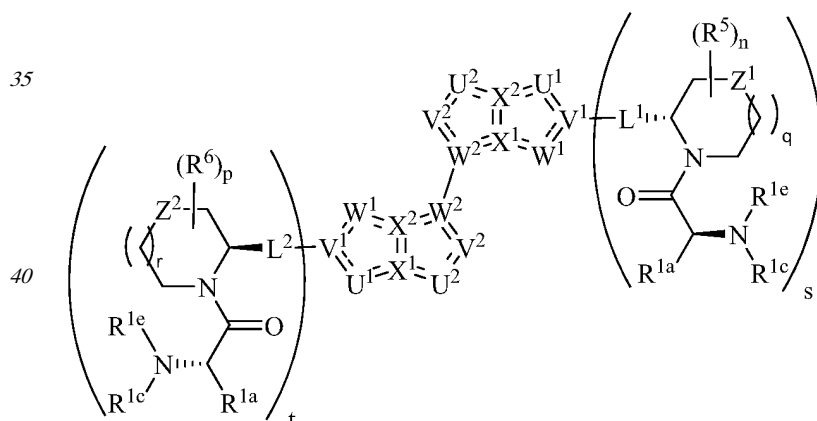
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIXa:



(XIXa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

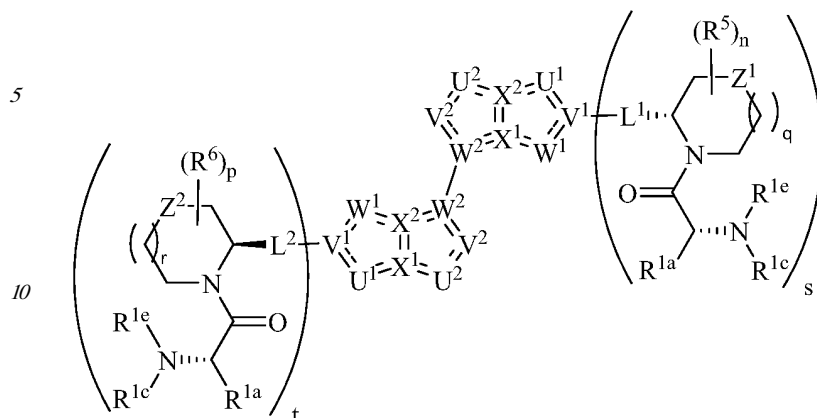
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIXb:



(XIXb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIXc:



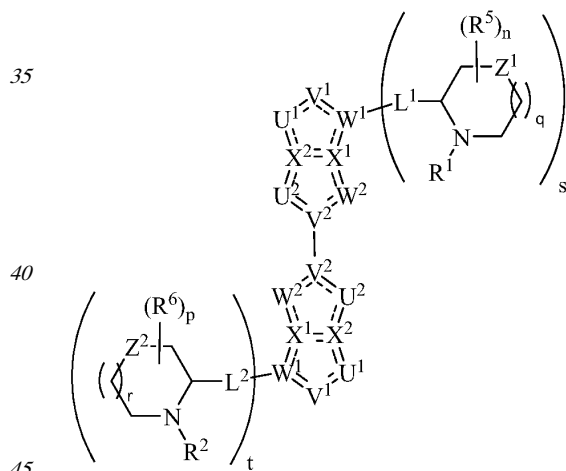
(XIXc)

15 или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле II, XVI, XIX, XIXa, XIXb или XIXc, в одном из вариантов осуществления, U1 представляет собой S, U2, V2 и W1 представляют собой CH, V1, X1 и X2 представляют собой C, и W2 представляет собой N; в другом варианте осуществления U1 и V2 представляют собой CH, U2 и W1 представляют собой S, и V1, W2, X1 и X2 представляют собой C.

В формуле II, XVI, XIX, XIXa, XIXb или XIXc, в одном из вариантов осуществления, U1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 и W1 представляют собой S, и V1, W2, X1 и X2 представляют собой C; в другом варианте осуществления U1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 представляет собой S, V1, W2, X1 и X2 представляют собой C, и W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой S, V1, W2 и X1 представляют собой C, и V2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XX:

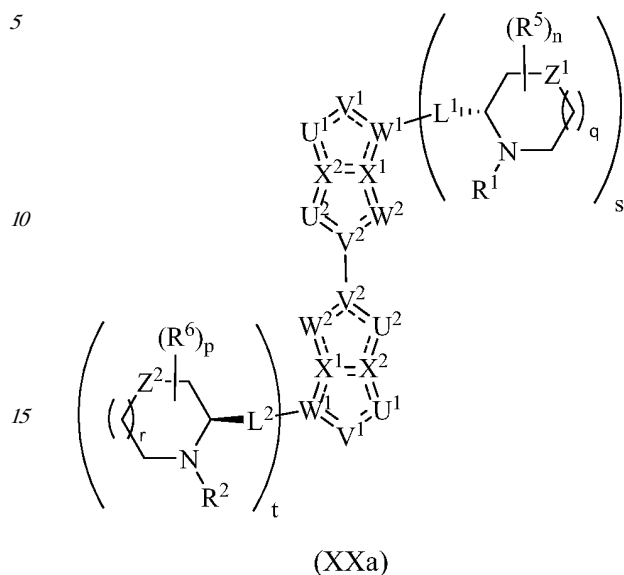


(XX)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или

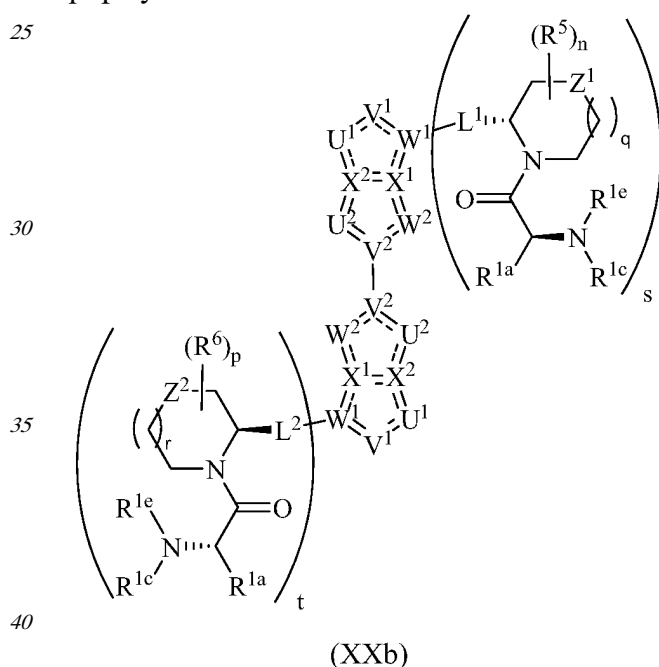
пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XXa:



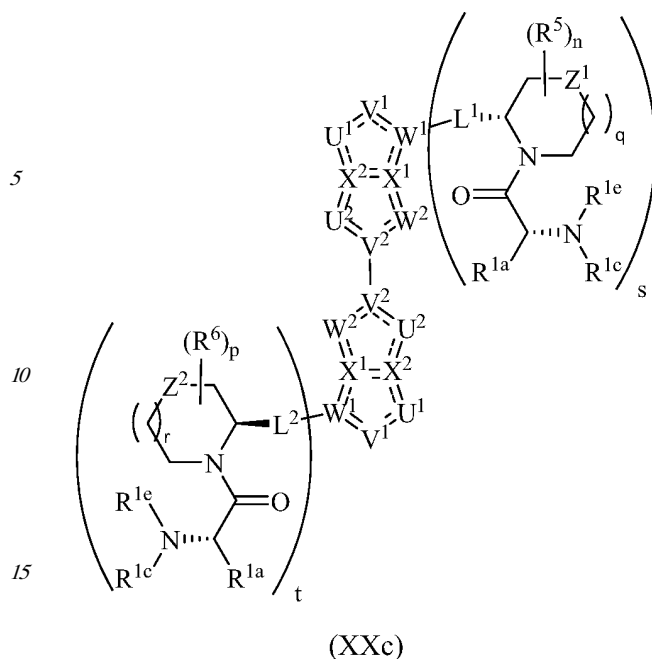
20 или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XXb:



или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

45 В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XXc:

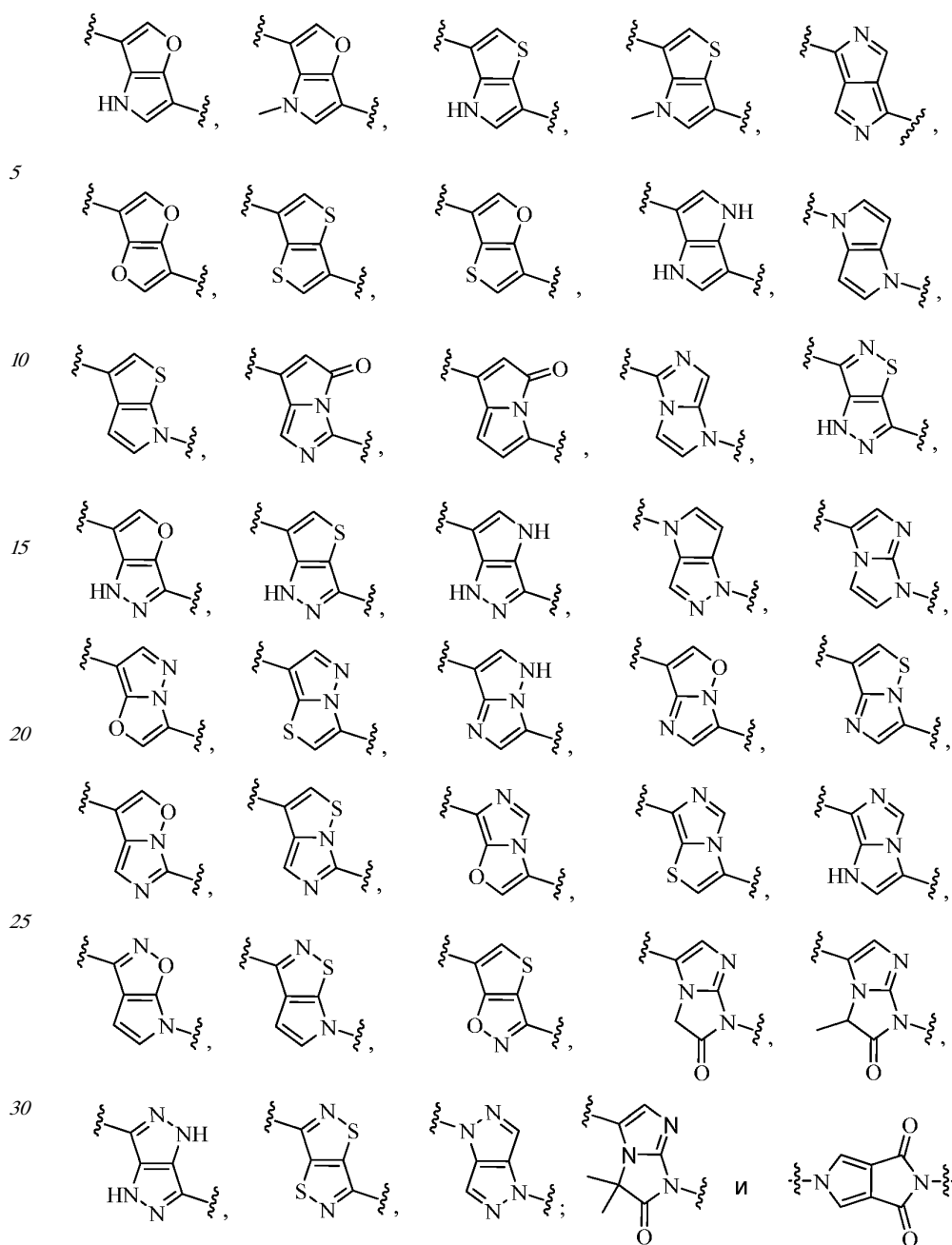


или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле II, XVI, XX, XXa, XXb или XXc, в одном из вариантов осуществления, U1, V1 и W2 представляют собой CH, U2 представляет собой S, V2, X1 и X2 представляют собой C, и W1 представляет собой N; в другом варианте осуществления U1 и W2 представляют собой S, U2 и V1 представляют собой CH, и V2, W1, X1 и X2 представляют собой C.

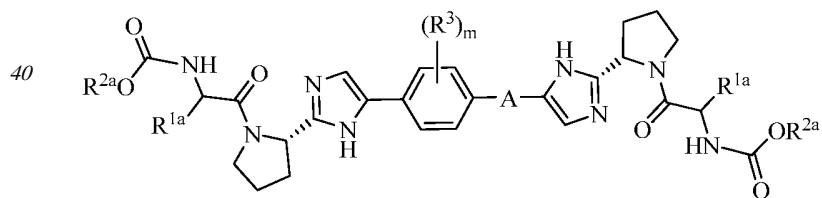
В формуле II, XVI, XX, XXa, XXb или XXc, в одном из вариантов осуществления, U1 и W2 представляют собой S, U2 и V1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и V2, W1, X1 и X2 представляют собой C; в другом варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и X2 представляют собой N, V1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и V2, W1 и X1 представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и V1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V2, W1, X1 и X2 представляют собой C; и W2 представляет собой NR3a; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления каждая двухвалентная группа $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ \diagdown & \diagup & \diagdown \\ U^2 & X^1 & U^1 \end{matrix}$ независимо выбрана из группы, содержащей:



где каждая двухвалентная группа обязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя группами R3.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XXI:

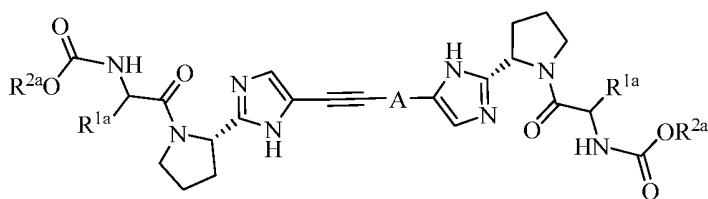


(XXI)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R3, A и m, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе; каждый R2a представляет собой независимо (i) водород; или (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил,

гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя или тремя заместителями Q.

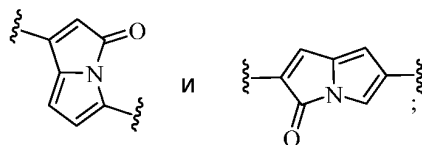
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XXII:



(XXII)

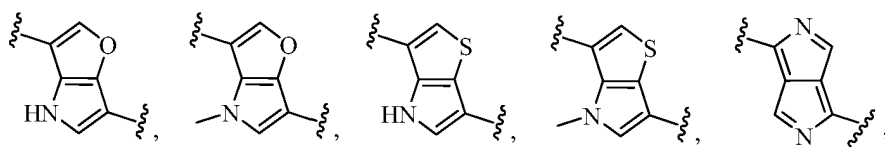
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R2a, R3, A и m, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления A в формуле XXI или XXII выбран из:

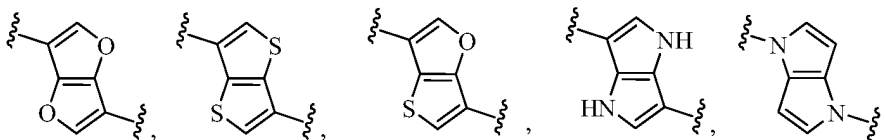


где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R3 представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, амино, метил, трифторметил, циклогексил, фенил или метокси.

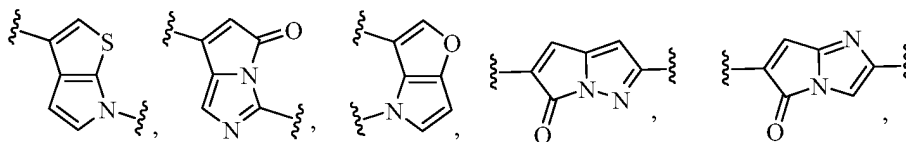
В другом варианте осуществления A в формуле XXI или XXII выбран из:



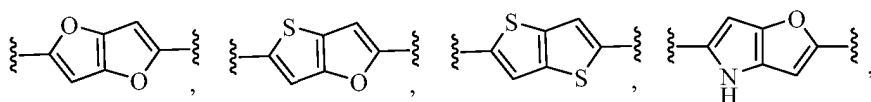
5



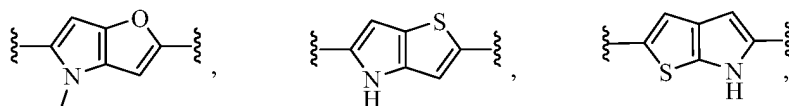
10



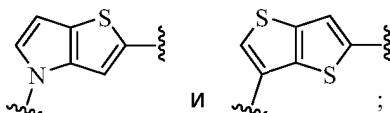
15



20



25



где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R³, где R³ является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R³ представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, амино, метил, трифторметил, циклогексил, фенил или метокси.

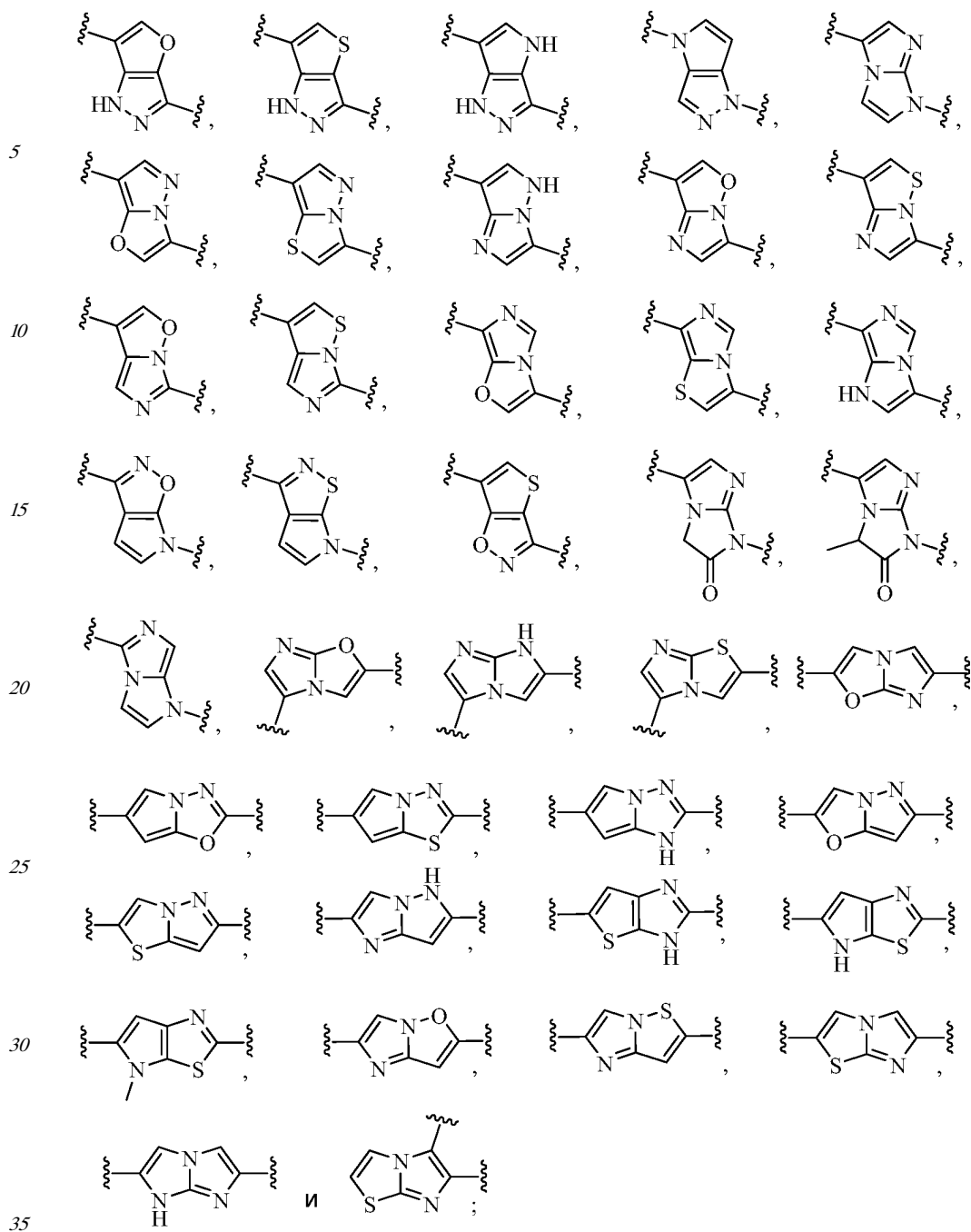
30

В еще одном варианте осуществления А в формуле XXI или XXII выбран из:

35

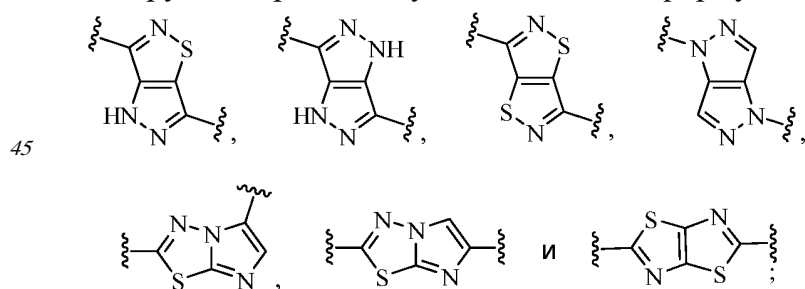
40

45



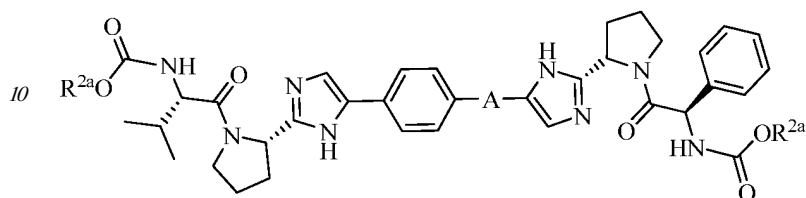
где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R3 представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, амино, метил, трифторметил, циклогексил, фенил или метокси.

В другом варианте осуществления А в формуле XXI или XXII выбран из:



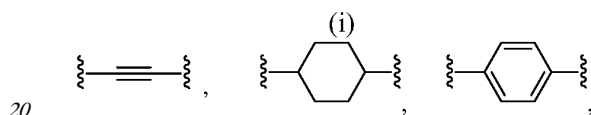
где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R₃, где R₃ является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R₃ представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, амино, метил, трифторметил, циклогексил, фенил или метокси.

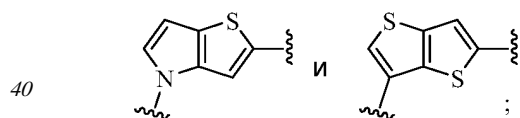
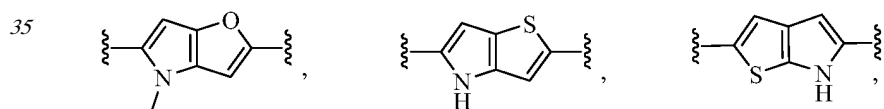
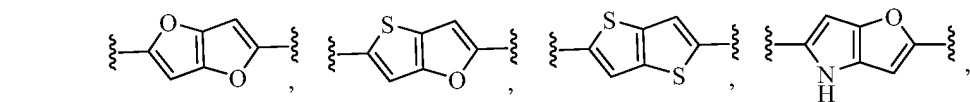
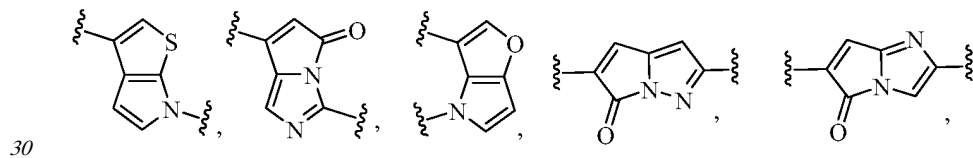
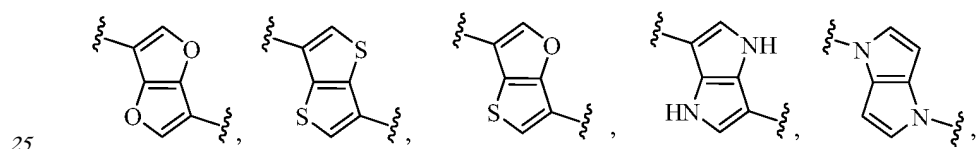
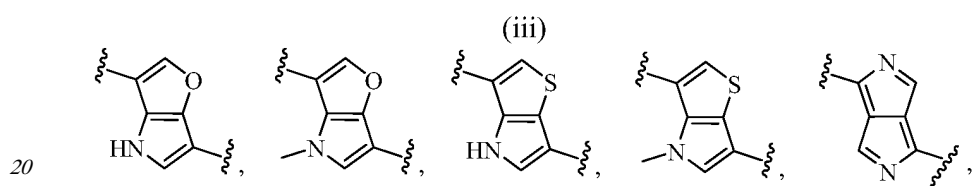
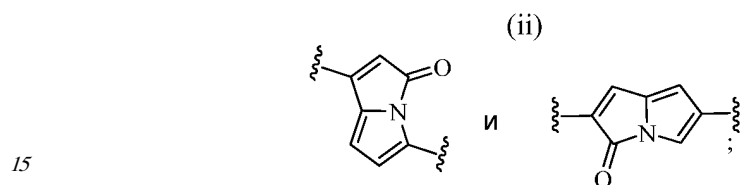
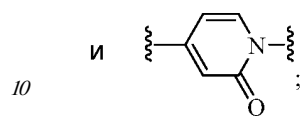
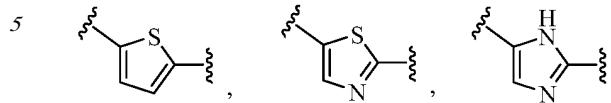
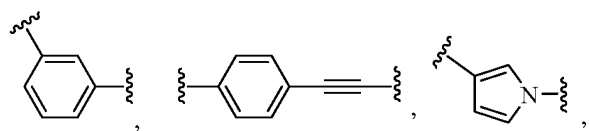
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XXIII:



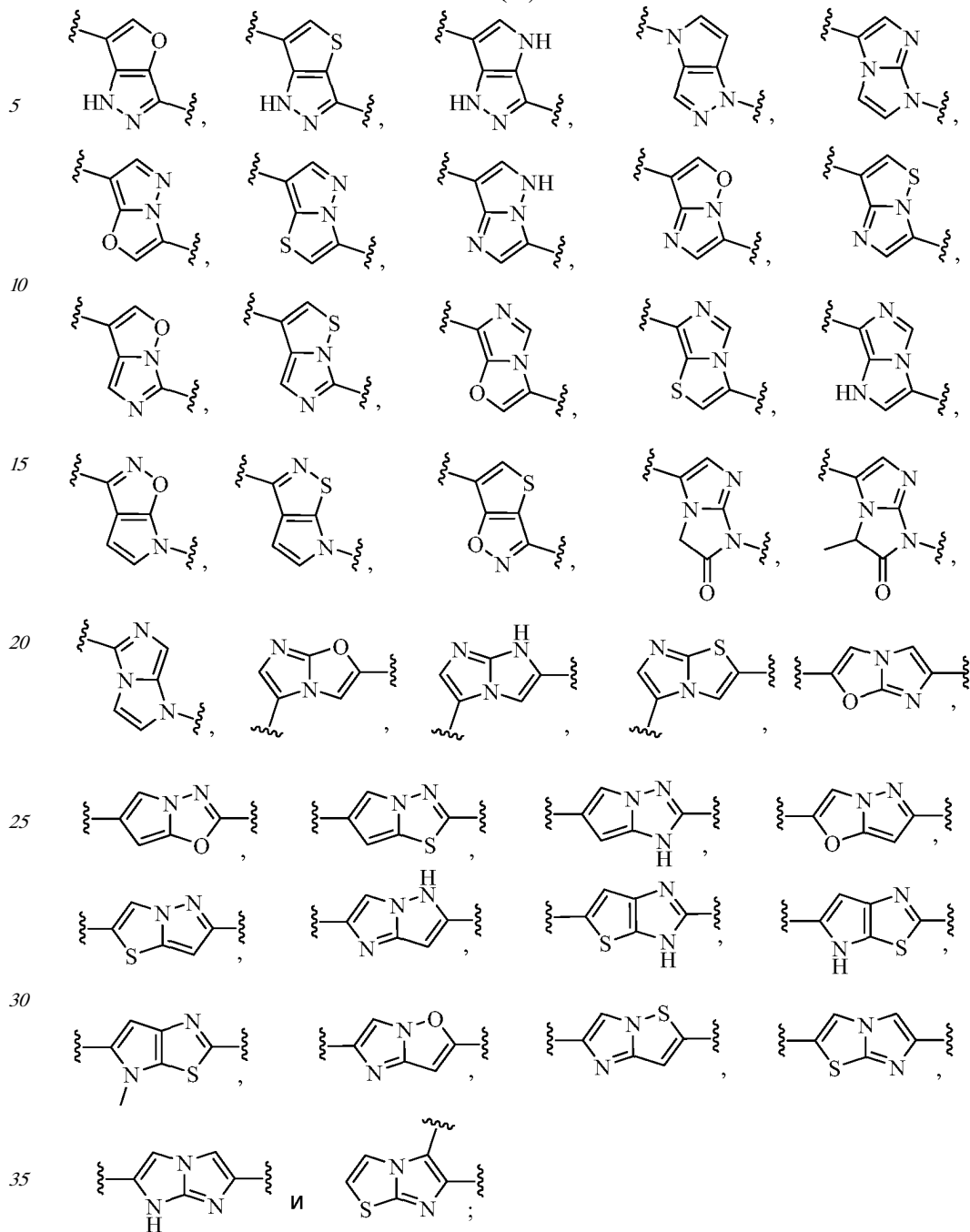
(XXIII)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R_{2a} определен в настоящем документе; и A выбран из группы, содержащей:



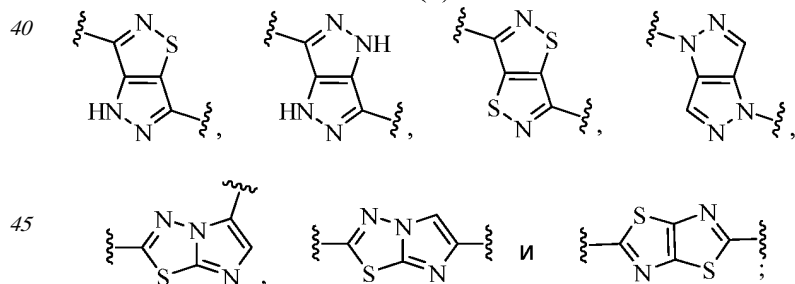


(iv)



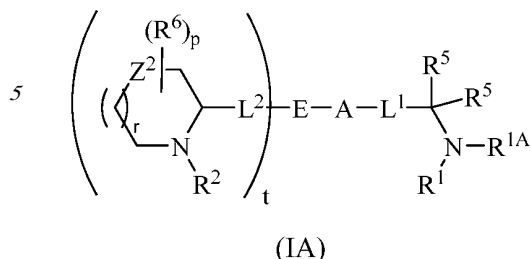
и

(v)



где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной-четырьмя группами R3.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IA:



или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

где:

A представляет собой 5,5-конденсированный арилен или 5,5-конденсированный гетероарилен;

t и E представляют собой (i) или (ii):

(i) t равно 1; и E представляет собой C2-6 алкинилен, C6-14 арилен, C2-6 алкинилен-C6-14 арилен или гетероарилен; при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен, C2-6 алкинилен-5,6- или 6,6-конденсированный арилен или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен;

(ii) t равно 0; и E представляет собой C2-6 алкинилен-R3a, C6-14 арилен-R3a или гетероарилен-R3a, при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен-R3a или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен-R3a;

R1, R1A и R2 представляют собой, каждый независимо, (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R1a, -C(O)CH(NR1bR1c)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)R1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)OR1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)NR1bR1d)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R3a представляет собой независимо водород или R3;

каждый R3, R5 и R6 представляет собой независимо (a) циано, галоген или нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -SR1a, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c; или

два R5 или два R6 соединены вместе с образованием связи, -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилена, C1-6 гетероалкилена, C2-6 алкенилена или C2-6 гетероалкенилена;

L1 и L2 представляют собой, каждый независимо, (a) связь; (b) C1-6 алкилен, C2-6 алкенилен, C2-6 алкинилен, C3-7 циклоалкилен, C6-14 арилен, C6-14 арилен-гетероарилен, гетероарилен, гетероарилен-C1-6 алкилен, гетероарилен-C2-6 алкенилен, гетероарилен-C2-6 алкинилен или гетероциклилен; или (c) -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR1a-, -C(=NR1a)NR1c-, -O-, -OC(O)O-, -OC(O)NR1a-, -OC(=NR1a)NR1c-, -OP(O)(OR1a)-, -NR1a-, -NR1aC(O)NR1c-, -NR1aC(=NR1b)NR1c-, -NR1aS(O)NR1c-, -NR1aS(O)2NR1c-, -S-, -S(O)-, -S(O)2-, -S(O)NR1a- или -S(O)2NR1a-;

Z2 представляет собой связь, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O2)- или -N(R7)-;

каждый R7 представляет собой независимо (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R1a, R1b, R1c и R1d представляет собой независимо водород, C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R1a и R1c вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R1b и R1c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

р представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7; и

г представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, гетероарил, гетероарилен, гетероциклил и гетероциклилен в R1, R2, R3, R5, R6, R7, R1a, R1b, R1c, R1d, A, E, L1 или L2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q,

где каждый Q независимо выбран из (a) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C1-6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-7 циклоалкила, C6-14 арила, C7-15 аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; и (c) -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)NRbRc, -C(NRa)

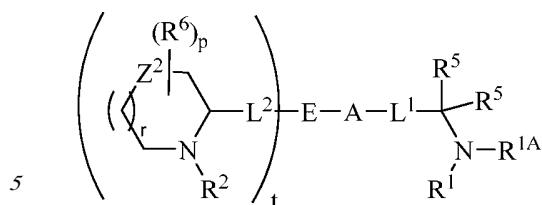
NRbRc, -ORa, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)NRbRc, -OC(=NRa)NRbRc, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OS(O)NRbRc, -OS(O)2NRbRc, -NRbRc, -NRaC(O)Rd, -NRaC(O)ORd, -NRaC(O)NRbRc, -NRaC(=NRd)NRbRc, -NRaS(O)Rd, -NRaS(O)2Rd, -NRaS(O)NRbRc, -NRaS(O)2NRbRc, -SRa, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -S(O)NRbRc и -S(O)2NRbRc, где каждый Ra, Rb, Rc и Rd представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7

циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; или (iii) Rb и Rc вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa;

где каждый Qa независимо выбран из группы, содержащей (a) оксо, циано, галоген и нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) -C(O)Re, -C(O)ORe, -C(O)NRfRg, -C(NRe)NRfRg, -ORe, -OC(O)Re, -OC(O)ORe, -OC(O)NRfRg, -OC(=NRe)NRfRg, -OS(O)Re, -OS(O)2Re, -OS(O)NRfRg, -OS(O)2NRfRg, -NRfRg, -NReC(O)Rh, -NReC(O)ORf, -NReC(O)NRfRg, -NReC(=NRh)NRfRg, -NReS(O)Rh, -NReS(O)2Rh, -NReS(O)NRfRg, -NReS(O)2NRfRg, -SRe, -S(O)Re, -S(O)2Re, -S(O)NRfRg и -S(O)2NRfRg; где каждый Re, Rf, Rg и Rh представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7

циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) Rf и Rg вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IA:



(IA)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

где:

А представляет собой 5,5-конденсированный арилен или 5,5-конденсированный гетероарилен;

t и E представляют собой (i) или (ii):

(i) t равно 1; и E представляет собой C2-6 алкинилен, C6-14 арилен или гетероарилен; при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен;

(ii) t равно 0; и E представляет собой C2-6 алкинилен-R3a, C6-14 арилен-R3a или гетероарилен-R3a, при условии, что E не представляет собой 5,6- или 6,6-

конденсированный арилен-R3a или 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен-R3a;

R1, R1A и R2 представляют собой, каждый независимо, (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R1a, -C(O)CH(NR1bR1c)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)R1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)OR1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)NR1bR1d)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R3a представляет собой независимо водород или R3;

каждый R3, R5 и R6 представляет собой независимо (a) циано, галоген или нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -SR1a, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c; или

два R5 или два R6 соединены вместе с образованием связи, -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилена, C1-6 гетероалкилена, C2-6 алкенилена или C2-6 гетероалкенилена;

L1 и L2 представляют собой, каждый независимо, (a) связь; (b) C1-6 алкилен, C2-6 алкенилен, C2-6 алкинилен, C3-7 циклоалкилен, C6-14 арилен, гетероарилен, гетероарилен-C1-6 алкилен, гетероарилен-C2-6 алкенилен, гетероарилен-C2-6 алкинилен или гетероциклилен; или (c) -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR1a-, -C(=NR1a)NR1c-, -O-, -OC(O)O-, -OC(O)NR1a-, -OC(=NR1a)NR1c-, -OP(O)(OR1a)-, -NR1a-, -NR1aC(O)NR1c-, -NR1aC(=NR1b)NR1c-, -NR1aS(O)NR1c-, -NR1aS(O)2NR1c-, -S-, -S(O)-, -S(O)2-, -S(O)NR1a- или -S(O)2NR1a-;

Z2 представляет собой связь, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O2)- или -N(R7)-;

каждый R7 представляет собой независимо (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC

(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или
 5 -S(O)2NR1bR1c;

каждый R1a, R1b, R1c и R1d представляет собой независимо водород, C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R1a и R1c вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R1b и R1c вместе с атомом N, к которому они присоединены,
 10 образуют гетероциклил;

р представляет собой целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7; и

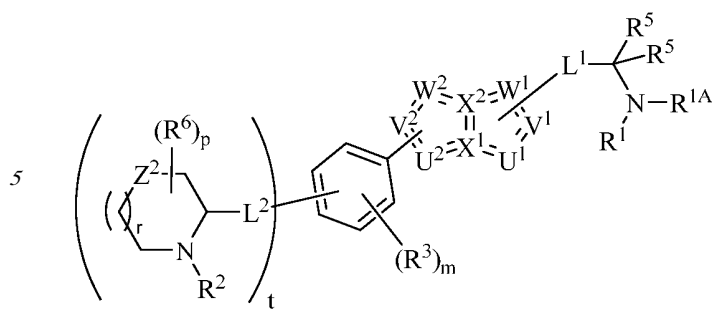
г представляет собой целое число, равное 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкинилен, гетероалкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, циклоалкилен, арил, арилен, аралкил, гетероарил, гетероарилен, гетероциклил и гетероциклилен в R1, R2, R3, R5, R6, R7, R1a, R1b, R1c, R1d, A, E, L1 или L2 необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, где каждый Q независимо выбран из (a) циано, галогена и нитро; (b) C1-6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-7 циклоалкила, C6-14 арила, C7-15 аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним
 15 или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или

четырьмя заместителями Qa; и (c) -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)NRbRc, -C(NRa)NRbRc, -ORa, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)NRbRc, -OC(=NRa)NRbRc, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OS(O)NRbRc, -OS(O)2NRbRc, -NRbRc, -NRaC(O)Rd, -NRaC(O)ORd, -NRaC(O)NRbRc, -NRaC(=NRd)NRbRc, -NRaS(O)Rd, -NRaS(O)2Rd, -NRaS(O)NRbRc, -NRaS(O)2NRbRc, -SRa, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -S(O)NRbRc и -S(O)2NRbRc, где каждый Ra, Rb, Rc и Rd представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или
 25 четырьмя заместителями Qa; или (iii) Rb и Rc вместе с атомом N, к которому они
 30 присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa;

где каждый Qa независимо выбран из группы, содержащей (a) циано, галоген и нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) -C(O)Re, -C(O)ORe, -C(O)NRfRg, -C(NRe)NRfRg, -ORe, -OC(O)Re, -OC(O)ORe, -OC(O)NRfRg, -OC(=NRe)NRfRg, -OS(O)Re, -OS(O)2Re, -OS(O)NRfRg, -OS(O)2NRfRg, -NRfRg, -NReC(O)Rh, -NReC(O)ORf, -NReC(O)NRfRg, -NReC(=NRh)NRfRg, -NReS(O)Rh, -NReS(O)2Rh, -NReS(O)NRfRg, -NReS(O)2NRfRg, -SRe, -S(O)Re, -S(O)2Re, -S(O)NRfRg и -S(O)2NRfRg; где каждый Re, Rf, Rg и Rh представляет собой
 35 независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) Rf и Rg вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

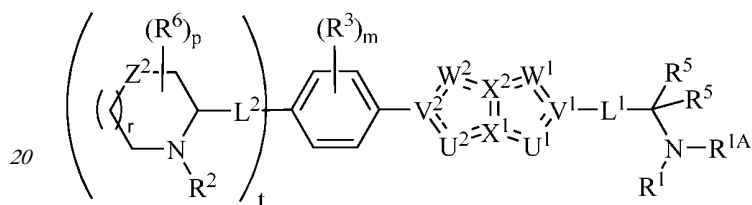
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIА:



(IIA)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

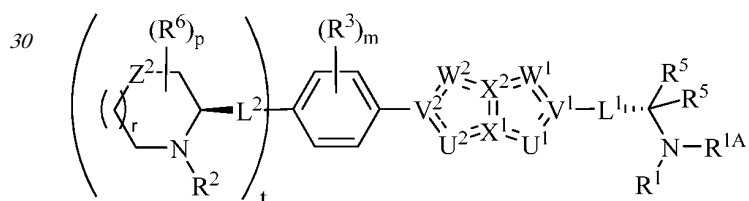
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIIA:



(IIIA)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

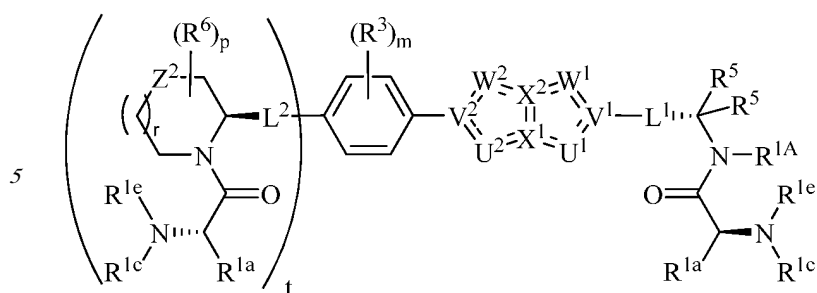
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIIAa:



(IIIAa)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

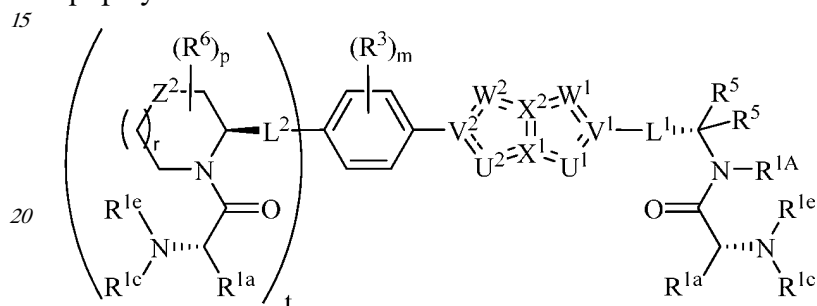
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIIAb:



(IIIAb)

10 или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R1A, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

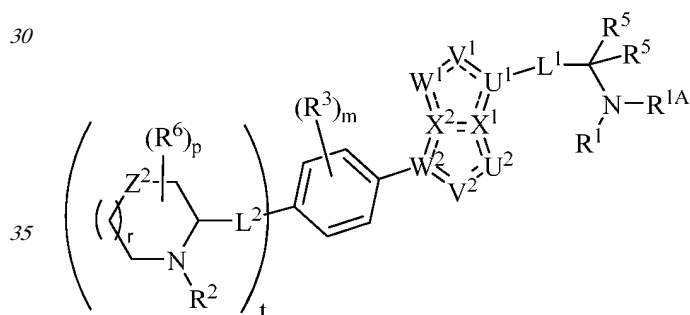
Веще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIIAc:



(IIIAc)

25 или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R1A, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

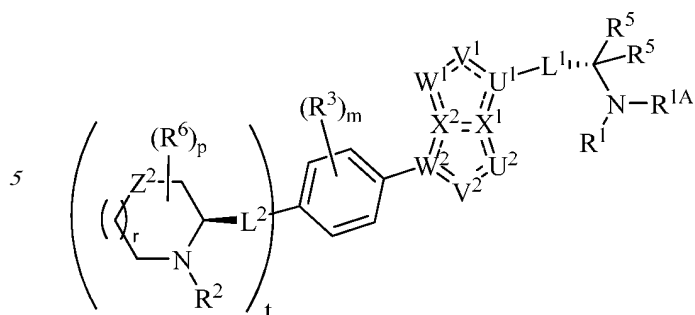
Веще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IVA:



(IVA)

40 или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

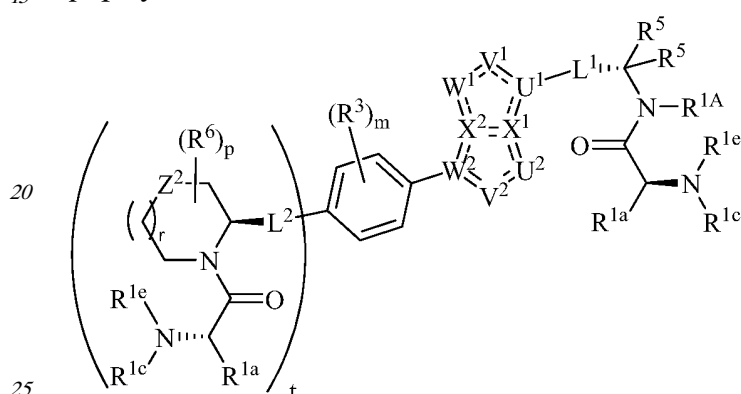
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IVAa:



(IVAa)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

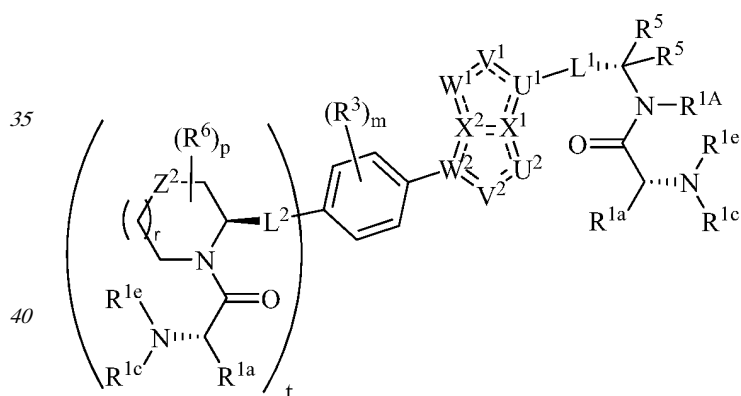
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IVAb:



(IVAb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R1A, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

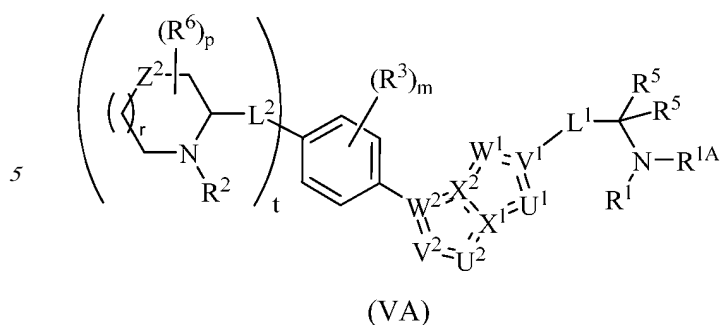
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IVAc:



(IVAc)

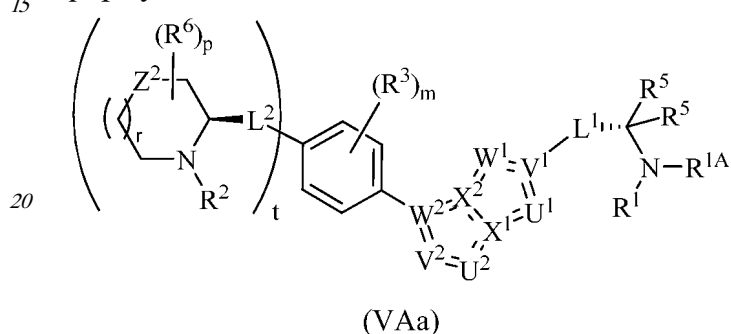
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R1A, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VA:



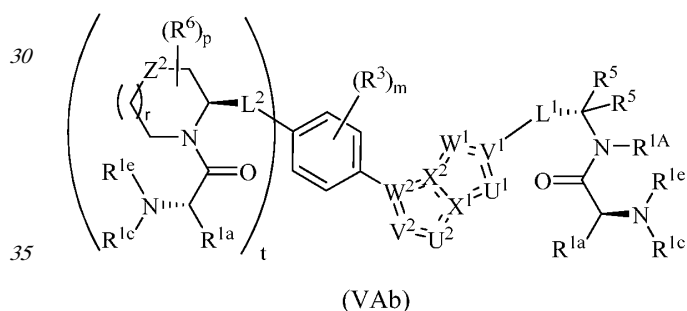
10 или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VAa:



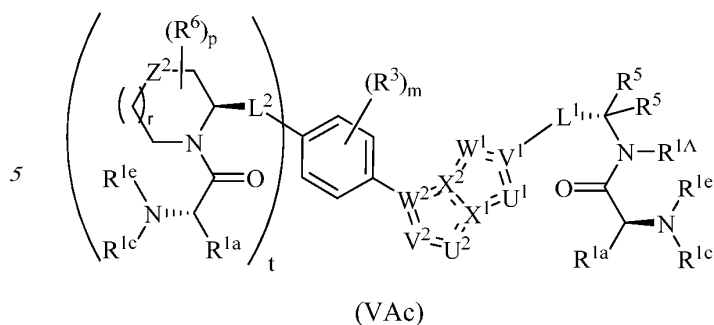
25 или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VAb:



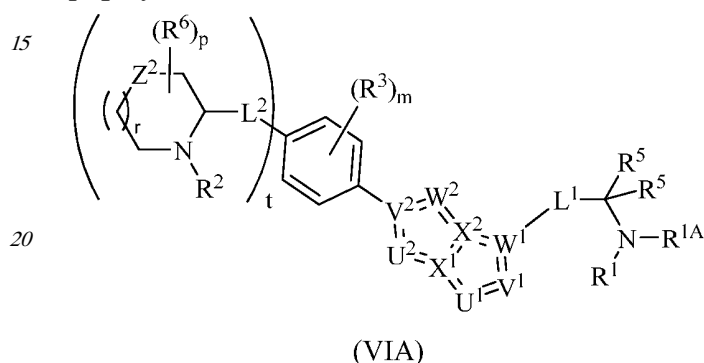
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R1A, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

40 В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VAc:



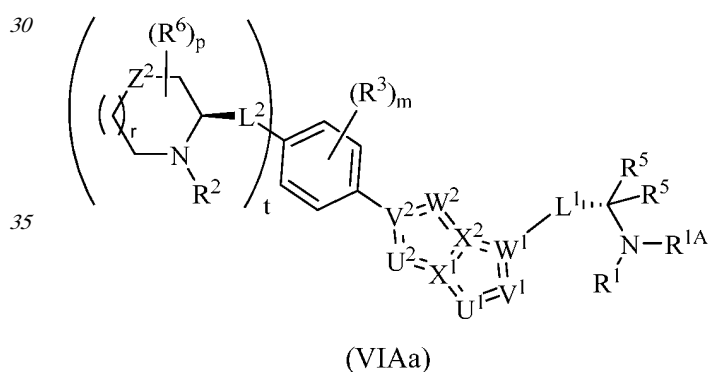
10 или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R¹ᵃ, R¹ᶜ, R¹ᵉ, R¹ᵃ, R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z², p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIA:



25 или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R¹, R¹ᵃ, R², R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z², p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

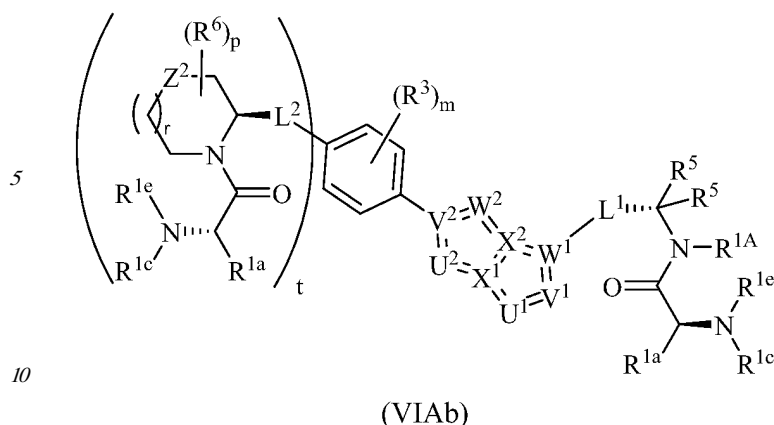
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIAa:



40 или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R¹, R¹ᵃ, R², R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z², p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

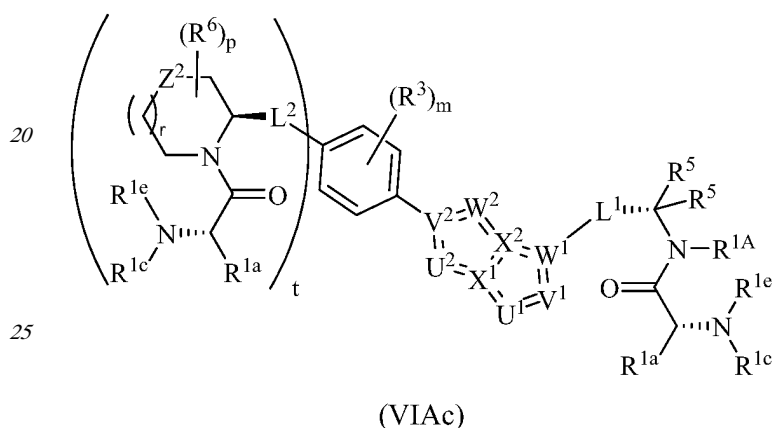
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIAb:

45



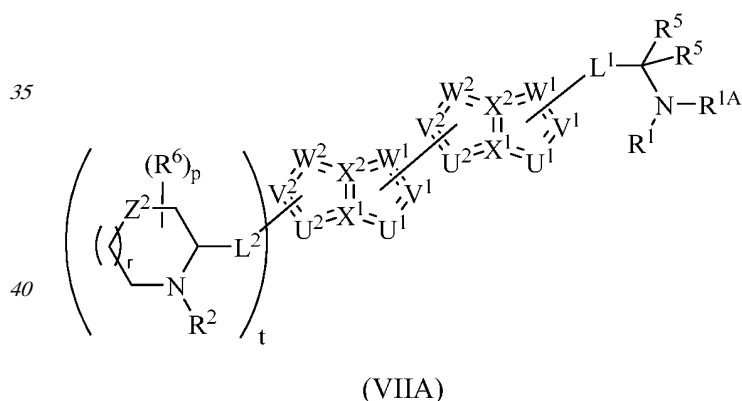
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R^{1A}, R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z², p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

15 В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIAc:



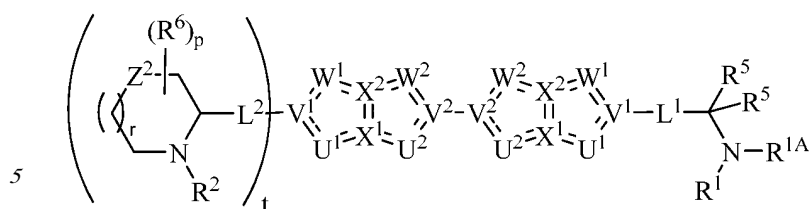
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R^{1A}, R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z², p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

30 В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIIA:



или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R¹, R^{1A}, R², R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z², p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

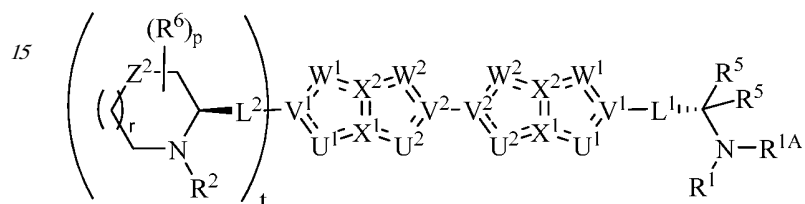
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIIIA:



(VIILA)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

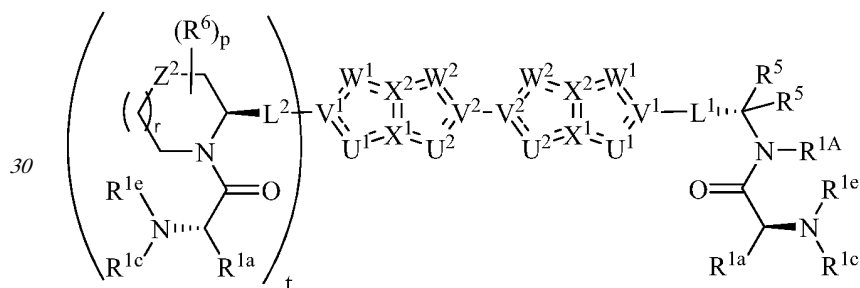
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIIAa:



(VIIIAa)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

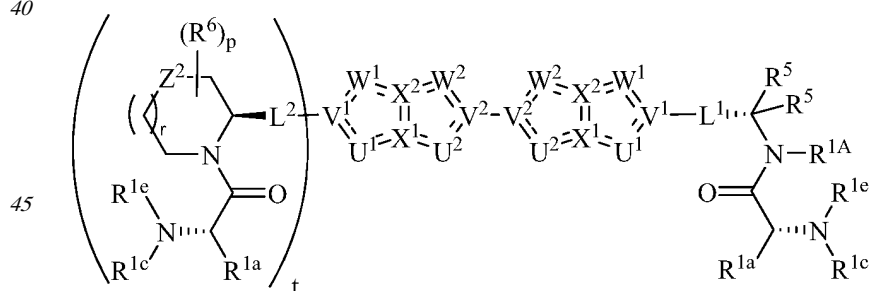
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению
25 формулы VIIAb:



(VIIIAb)

35 или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R1A, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

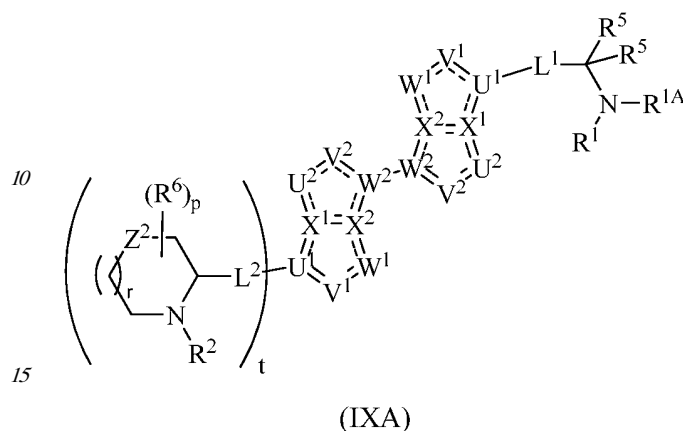
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIIAc:



(VIIIAc)

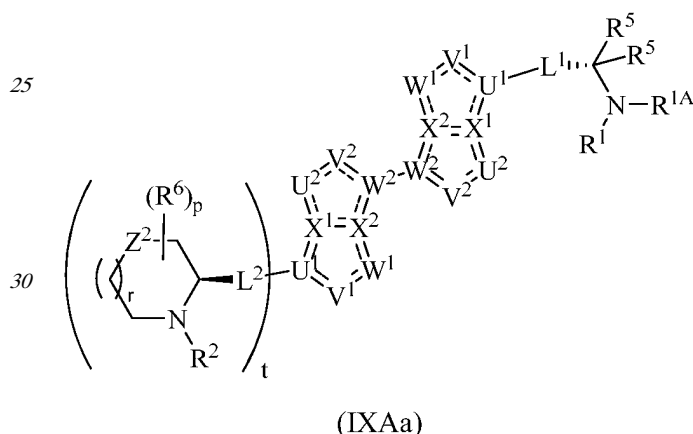
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R1A, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IXA:



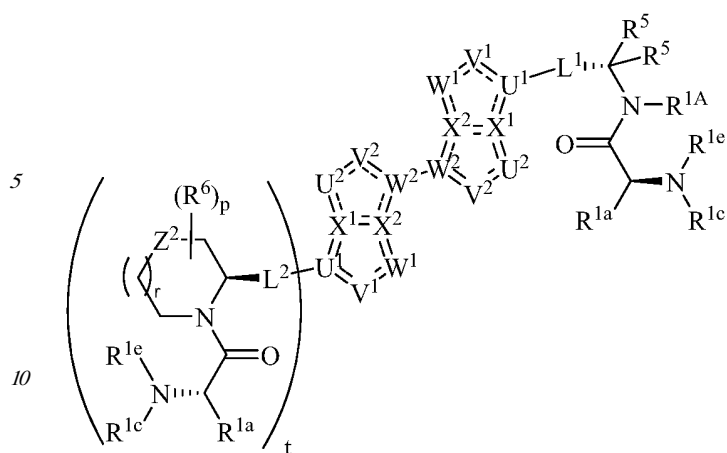
или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IXAa:



или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

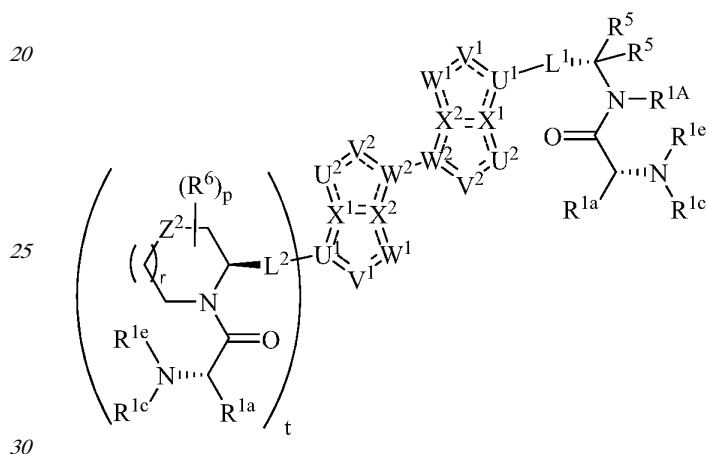
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IXAb:



(IXAb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату
 15 или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R^{1A}, R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W²,
 X¹, X², Z², p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

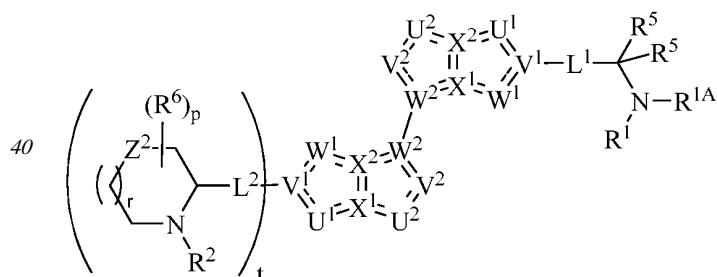
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению
 формулы IXAc:



(IXAc)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату
 или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R^{1A}, R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W²,
 X¹, X², Z², p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

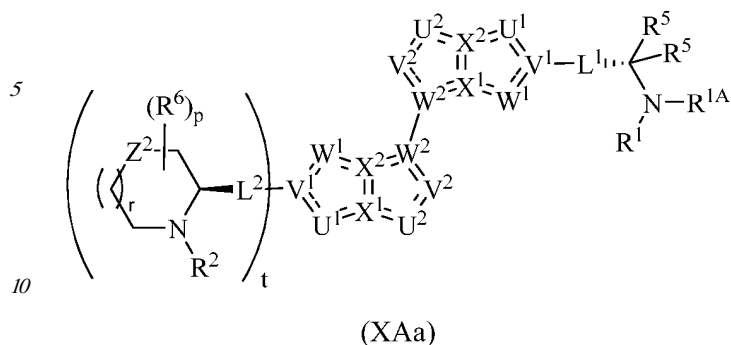
35 В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению
 формулы XA:



(XA)

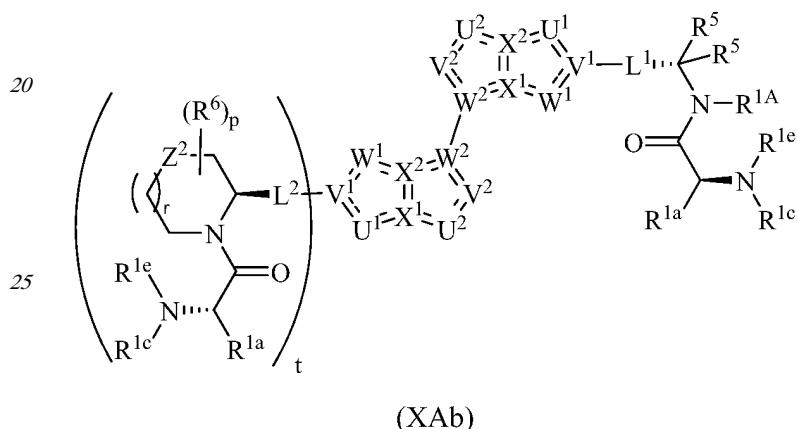
или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или
 изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или
 пролекарству; где R¹, R^{1A}, R², R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z², p,
 r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XAa:



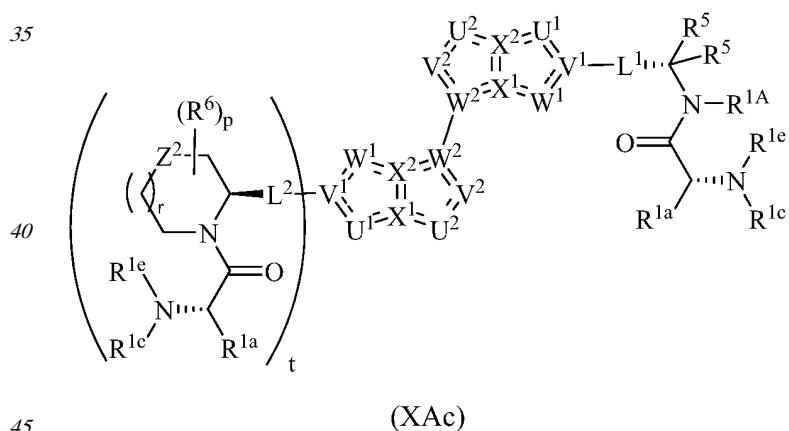
или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XAb:



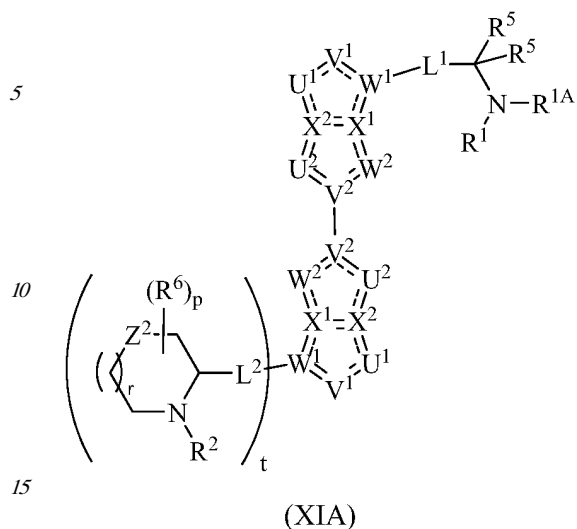
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R1A, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XAc:



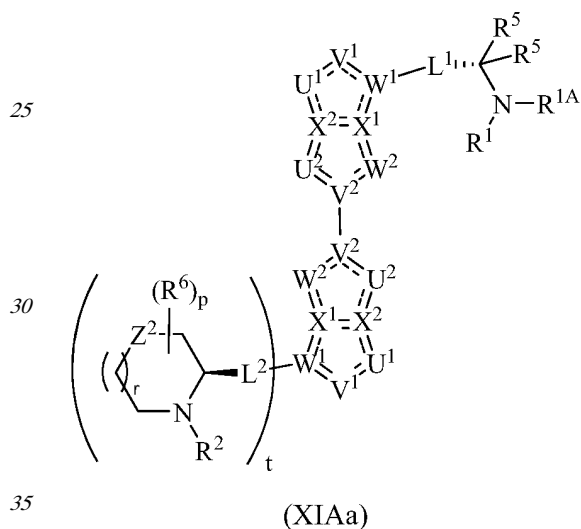
или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R1A, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIA:



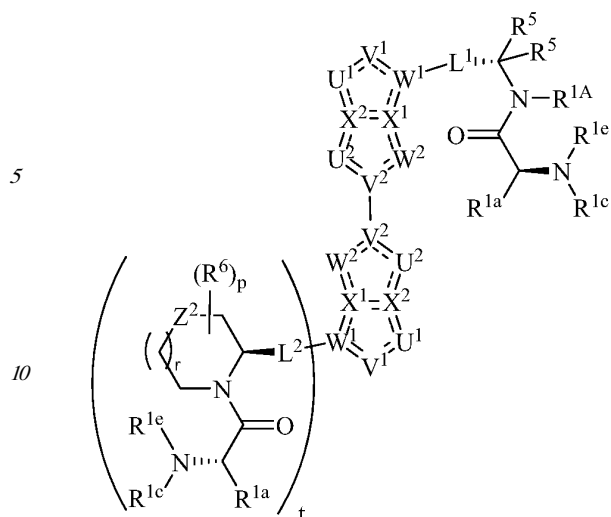
или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIAa:



или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R1A, R2, R3, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z2, p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

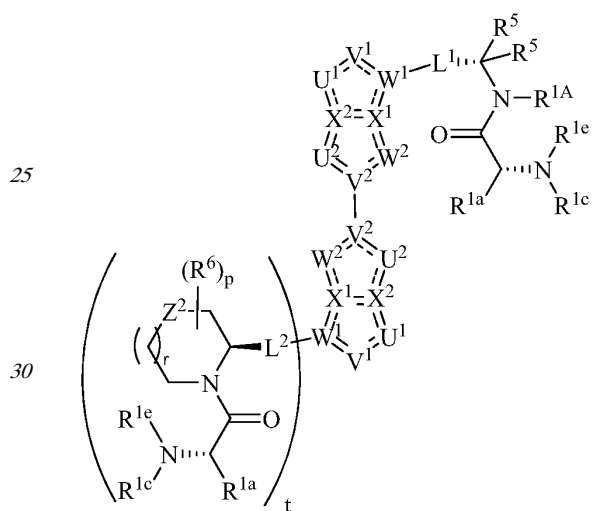
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIAb:



(XIAb)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R^{1A}, R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z², p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

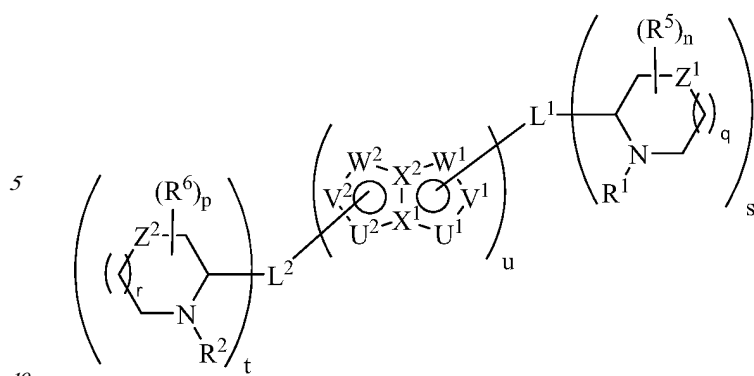
Веще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы XIAc:



(XIAc)

или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R^{1A}, R³, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z², p, r и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IB:



(IB)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству;

15 где:

U1, U2, V1, V2, W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, C, N, O, S, CR3a или NR3a;

X1 и X2 представляют собой, каждый независимо, C или N;

каждый R1 и R2 представляет собой независимо (a) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)CH(NR1bR1c)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)R1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)OR1b)R1a, -C(O)CH(N(R1c)C(O)NR1bR1d)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

25 каждый R3a представляет собой независимо водород или R3;

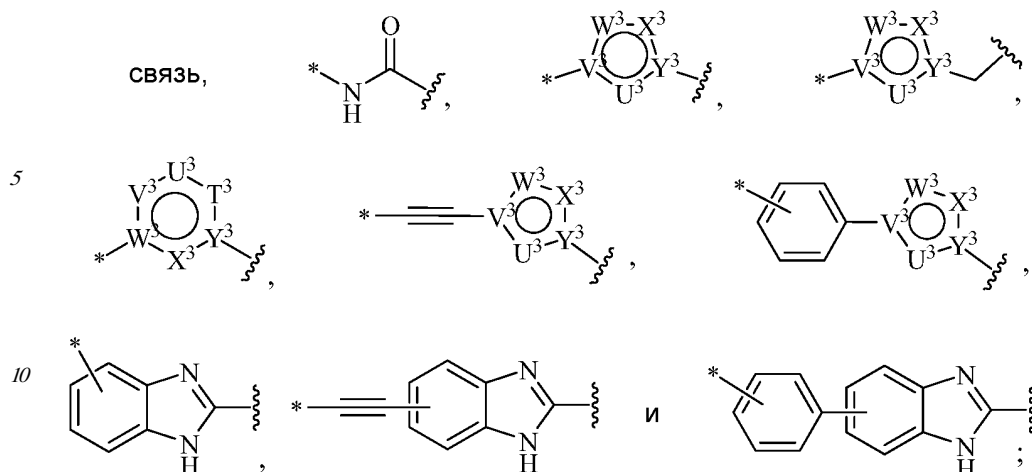
каждый R3, R5 и R6 представляет собой независимо (a) циано, галоген или нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -SR1a, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c; или

35 два R5 или два R6, которые присоединены к одному и тому же кольцу, соединены вместе с образованием связи, -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилена, C1-6 гетероалкилена, C2-6 алкенилена или C2-6 гетероалкенилена;

L1 и L2, каждый независимо, выбраны из:

40

45



где каждая группа необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя R3; звездочка (*) в каждой группе обозначает точку присоединения, через которую группа связана с U1, U2, V1, V2, W1 или W2 в $\overset{W^2}{V^2} \underset{U^2}{\underset{\cdot}{\text{O}}} - \overset{X^2}{\underset{\cdot}{\text{C}}} - \overset{W^1}{V^1} \underset{U^1}{\underset{\cdot}{\text{O}}}$; и () в каждой группе обозначает точку

присоединения, через которую группа связана с $\text{--}\frac{\text{Z}^1}{\text{---}}\text{(R}^5)_n$ или $\text{--}\frac{\text{Z}^2}{\text{---}}\text{(R}^6)_p$; и где

ТЗ представляет собой связь, С, N, O, S, CR3а или NR3а; U3, V3, W3 и X3 представляют собой, каждый независимо, С, N, O, S, CR3а или NR3а; и Y3 представляет собой С или N;

каждый Z1 и Z2 представляет собой независимо связь, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)- или -N(R₇)-;

каждый R7 представляет собой независимо (а) водород; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R1a, -C(O)OR1a, -C(O)NR1bR1c, -C(NR1a)NR1bR1c, -OR1a, -OC(O)R1a, -OC(O)OR1a, -OC(O)NR1bR1c, -OC(=NR1a)NR1bR1c, -OS(O)R1a, -OS(O)2R1a, -OS(O)NR1bR1c, -OS(O)2NR1bR1c, -NR1bR1c, -NR1aC(O)R1d, -NR1aC(O)OR1d, -NR1aC(O)NR1bR1c, -NR1aC(=NR1d)NR1bR1c, -NR1aS(O)R1d, -NR1aS(O)2R1d, -NR1aS(O)NR1bR1c, -NR1aS(O)2NR1bR1c, -P(O)(OR1a)R1d, -CH2P(O)(OR1a)R1d, -S(O)R1a, -S(O)2R1a, -S(O)NR1bR1c или -S(O)2NR1bR1c;

каждый R1a, R1b, R1c и R1d представляет собой независимо водород, C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R1a и R1c вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R1b и R1c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

каждый n и r представляет собой независимо целое число, равное 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7;

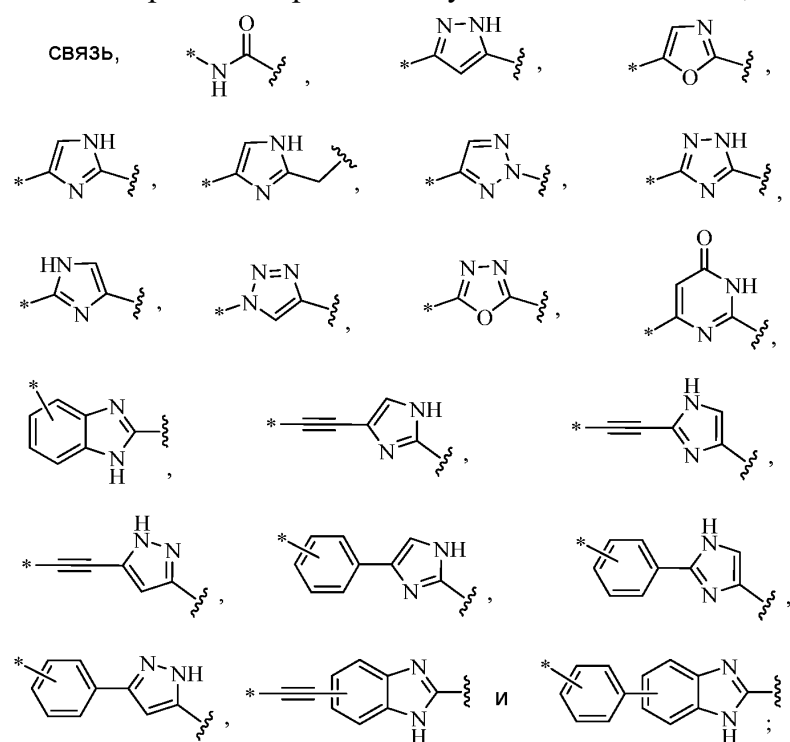
каждый q и r представляет собой независимо целое число, равное 1, 2, 3 или 4;
 s и t представляют собой, каждый независимо, целое число, равное 0, 1 или 2; и
 u представляет собой целое число, равное 1 или 2;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, где каждый Q независимо выбран из (а) циано, галогена и нитро; (b) C1-6 алкила, C2-6 алкенила, C2-6 алкинила, C3-7 циклоалкила, C6-14 арила, C7-15 аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых

дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; и (с) -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)NRbRc, -C(NRa)NRbRc, -ORa, -OC(O)Ra, -OC(O)ORa, -OC(O)NRbRc, -OC(=NRa)NRbRc, -OS(O)Ra, -OS(O)2Ra, -OS(O)NRbRc, -OS(O)2NRbRc, -NRbRc, -NRaC(O)Rd, -NRaC(O)ORd, -NRaC(O)NRbRc, -NRaC(=NRd)NRbRc, -NRaS(O)Rd, -NRaS(O)2Rd, -NRaS(O)NRbRc, -NRaS(O)2NRbRc, -SRa, -S(O)Ra, -S(O)2Ra, -S(O)NRbRc и -S(O)2NRbRc, где каждый Ra, Rb, Rc и Rd представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещен одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa; или (iii) Rb и Rc вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном из вариантов осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Qa;

где каждый Qa независимо выбран из группы, содержащей (а) циано, галоген и нитро; (b) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил и гетероцикл; и (с) -C(O)Re, -C(O)ORe, -C(O)NRfRg, -C(NRe)NRfRg, -ORE, -OC(O)Re, -OC(O)ORE, -OC(O)NRfRg, -OC(=NRe)NRfRg, -OS(O)Re, -OS(O)2Re, -OS(O)NRfRg, -OS(O)2NRfRg, -NRfRg, -NReC(O)Rh, -NReC(O)ORf, -NReC(O)NRfRg, -NReC(=NRh)NRfRg, -NReS(O)Rh, -NReS(O)2Rh, -NReS(O)NRfRg, -NReS(O)2NRfRg, -SRe, -S(O)Re, -S(O)2Re, -S(O)NRfRg и -S(O)2NRfRg; где каждый Re, Rf, Rg и Rh представляет собой независимо (i) водород; (ii) C1-6 алкил, C2-6 алкенил, C2-6 алкинил, C3-7 циклоалкил, C6-14 арил, C7-15 аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) Rf и Rg вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

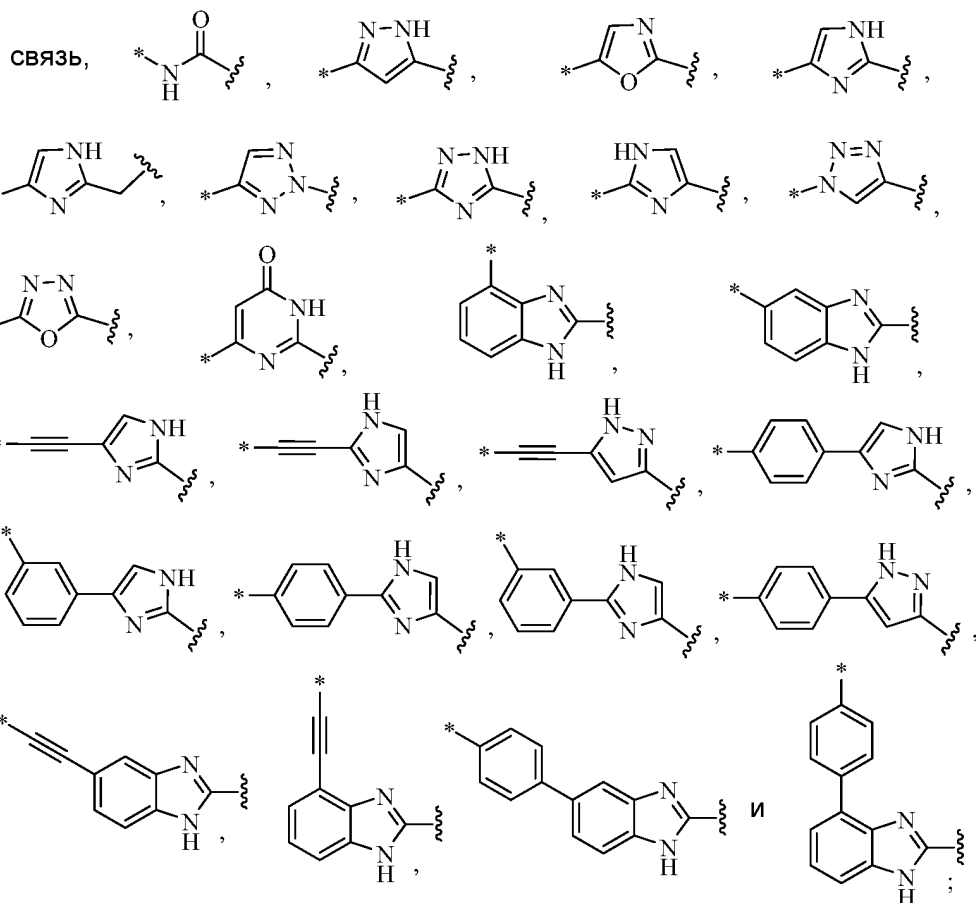
В конкретных вариантах осуществления L1 и L2, каждый независимо, выбраны из:



где каждая группа необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя R3; звездочка (*) в каждой группе обозначает точку присоединения, через которую группа связана с U1, U2, V1, V2, W1 или W2 в $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ \diagup & \diagdown & \diagup \\ U^2 & O^1 & U^1 \end{matrix}$; и () в каждой группе обозначает точку

присоединения, через которую группа связана с  $(R^5)_n$ или  $(R^6)_p$; где каждый R3 является таким, как определено в настоящем документе.

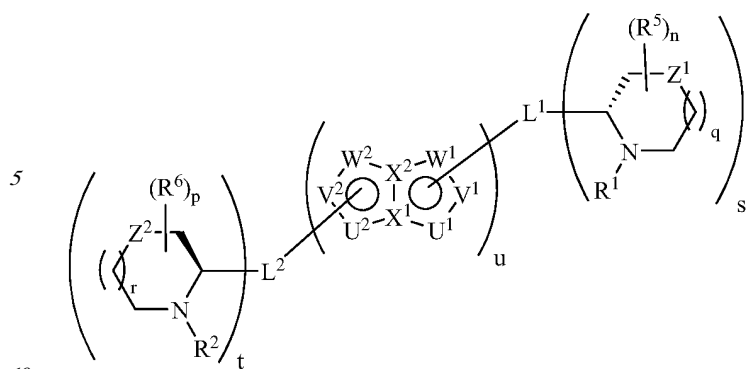
В конкретных вариантах осуществления L1 и L2, каждый независимо, выбраны из:



где каждая группа необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя R3; звездочка (*) в каждой группе обозначает точку присоединения, через которую группа связана с U1, U2, V1, V2, W1 или W2 в $\overset{W^2}{\underset{U^2 \cdot X}{\underset{U^1}{\bigcirc}}} \overset{X^2 \cdot W^1}{\underset{V^1}{\bigcirc}}$; и () в каждой группе обозначает точку

присоединения, через которую группа связана с  $(R^5)_n$ или  $(R^6)_p$; где каждый R3 является таким, как определено в настоящем документе.

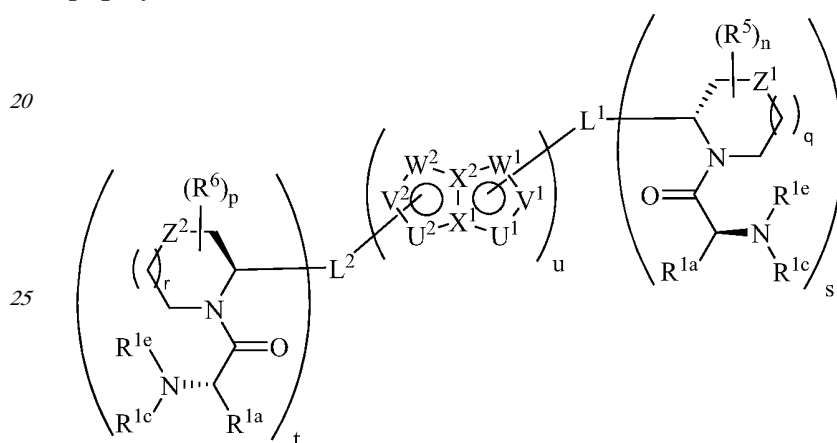
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IВa:



(IBa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

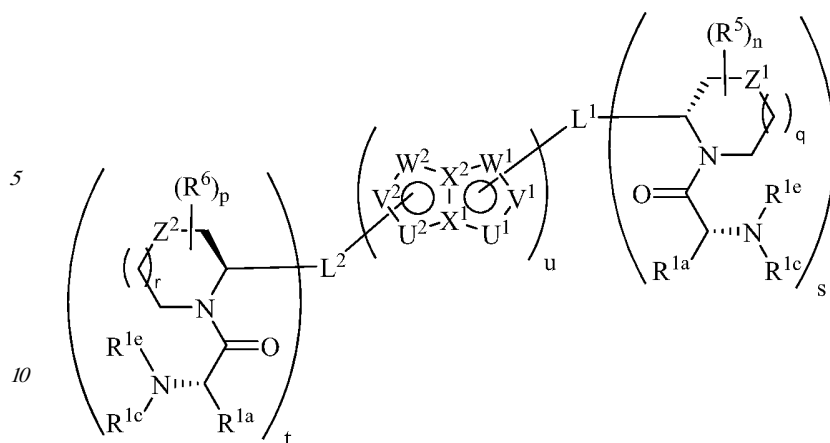
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IBb:



(IBb)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

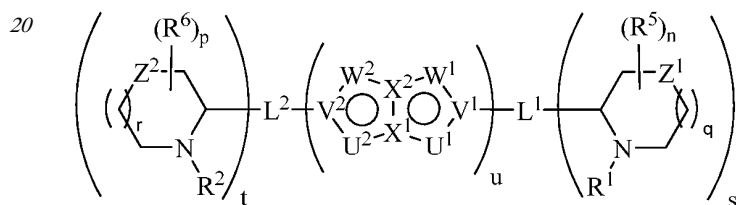
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IVc:



(IBc)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или
 15 изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или
 пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2,
 n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

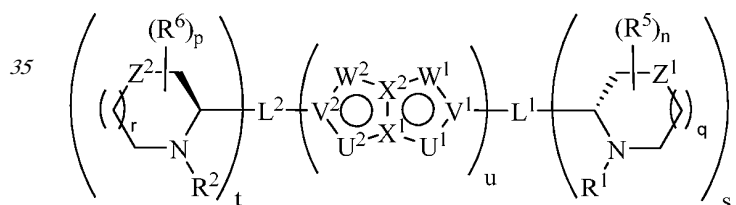
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению
 формулы IIb:



(IIb)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или
 изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или
 пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и
 30 u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе; и V1 и V2
 представляют собой, каждый независимо, C или N.

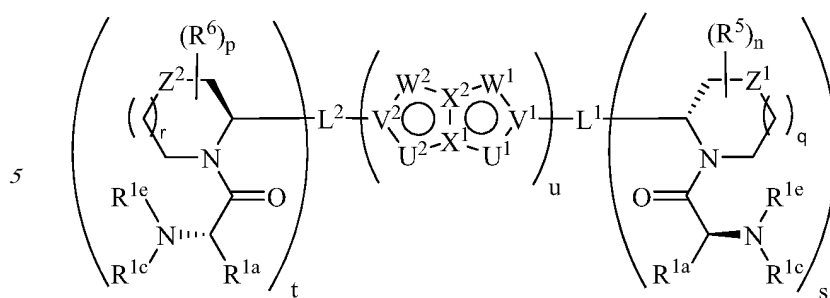
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению
 формулы IIa:



(IIa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или
 изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или
 пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q,
 r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

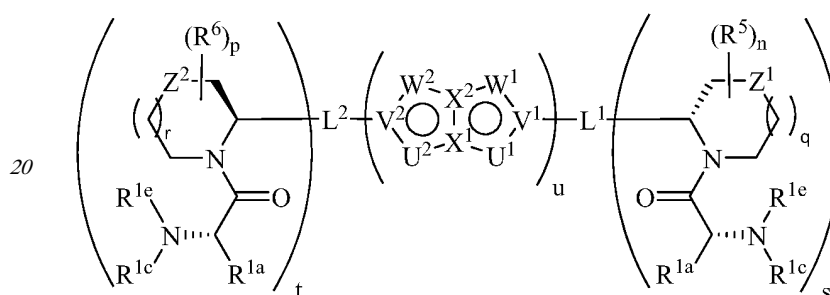
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению
 формулы IIb:



(IIBb)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы ПВс:



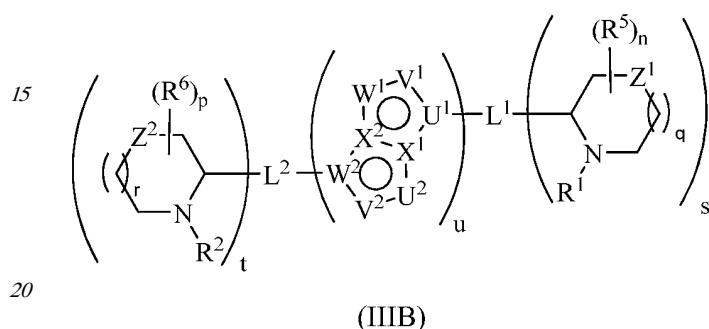
(IIBc)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле IB, IBb, IBBa, IBBb или IBBc, в одном из вариантов осуществления, U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой S, V1, V2 и X1 представляют собой C, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в другом варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и X2 представляют собой N, V1, V2 и X1 представляют собой C, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой O, V1, V2 и X1 представляют собой C, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой O, U2 и X2 представляют собой N, V1, V2 и X1 представляют собой C, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой NR3a, U2 представляет собой S, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C, W1 представляет собой CR3a, и W2 представляет собой N; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 представляет собой S, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C, W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C, W2 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 представляет собой O, V1, V2, X1 и X2 представляют собой C, W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой N, U2 и W1 представляют собой S, V1, V2, X1 и X2 представляют собой

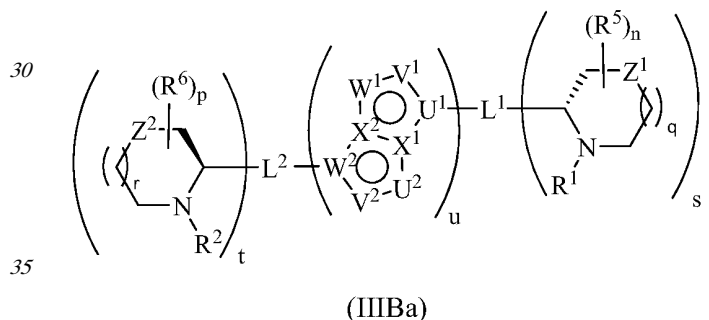
с собой С; в еще одном варианте осуществления U1 и W2 представляют собой S, U2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V1, V2, X1 и X2 представляют собой С; в еще одном варианте осуществления U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой NR3a, V1, V2 и X1 представляют собой С, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 представляет собой NR3a, V1, V2, X1 и X2 представляют собой С, и W1 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в другом варианте осуществления U1, W2 и X1 представляют собой N, U2 представляет собой CR3a, V1, V2 и X2 представляют собой С, и W1 представляет собой S; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIIВ:



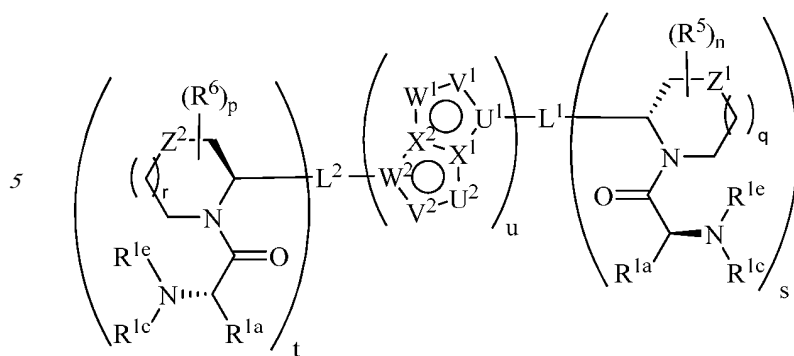
или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U2, V1, V2, W1, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе; и U1 и W2 представляют собой, каждый независимо, С или N.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIIBa:



или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

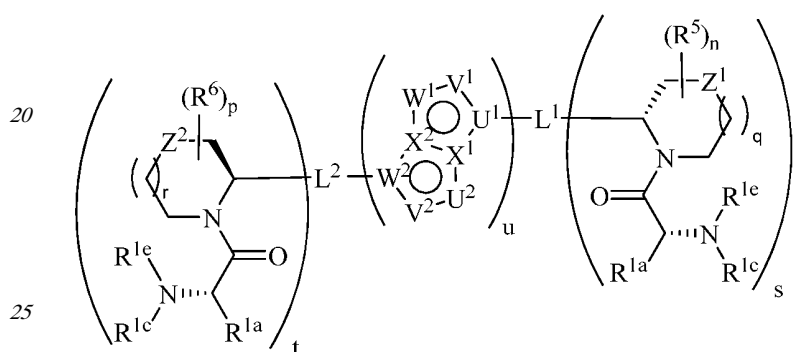
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIIВb:



(IIIb)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

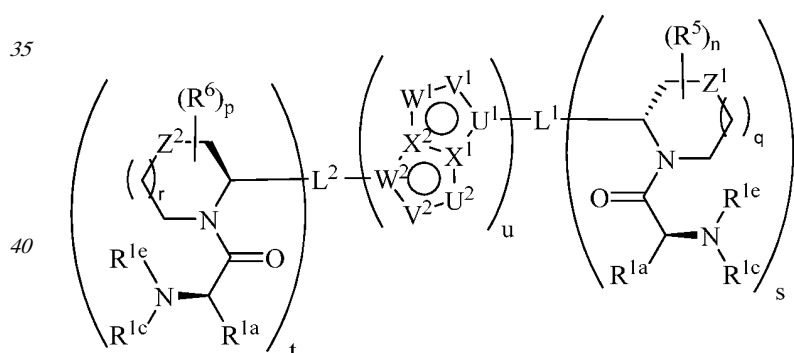
Веще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIIbс:



(IIIbс)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Веще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIIbd:

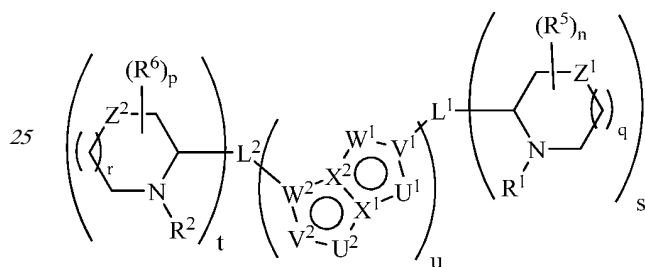


(IIIbd)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В IB, IIb, IIbA, IIbB, IIbC или IIbD, в одном из вариантов осуществления U1, X1 и X2 представляют собой C, V1, V2, U2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W1 представляет собой S, и W2 представляет собой N; в другом варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 и W1 представляют собой S, и V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 представляет собой NR3a, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и W1 представляет собой S; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 представляет собой NR3a, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и W1 представляет собой O; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 представляет собой S, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, и W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и X1 представляют собой C, U2, V1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W1, W2 и X2 представляют собой N; в еще одном варианте осуществления U1, W2, X1 и X2 представляют собой C, U2 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, V1 и V2 представляют собой N; в другом варианте осуществления U1 представляет собой N, U2 представляет собой S, V1, V2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a, W2, X1 и X2 представляют собой C; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

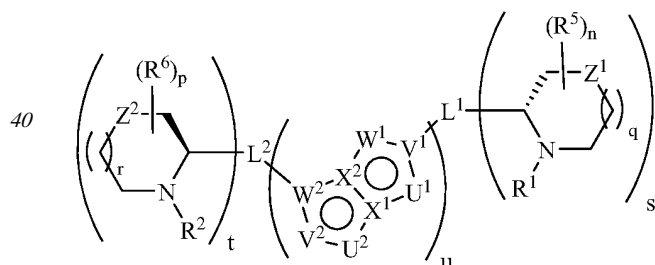
Веще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IVB:



(IVB)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе; и V1 и W2 представляют собой, каждый независимо, S или N.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IVBa:

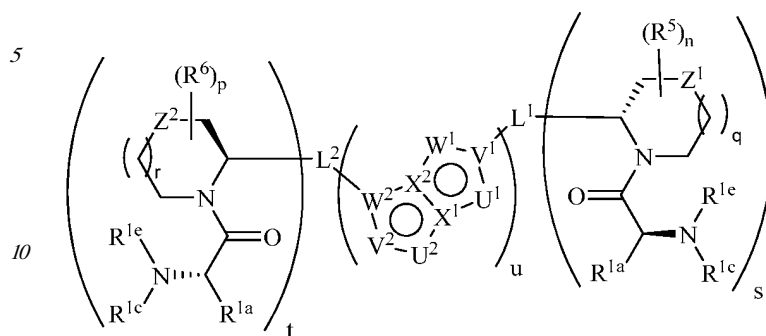


(IVBa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q,

r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

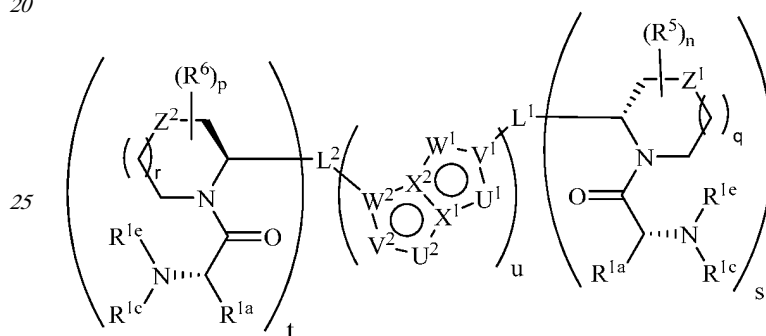
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IVBb:



(IVBb)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IVBc:

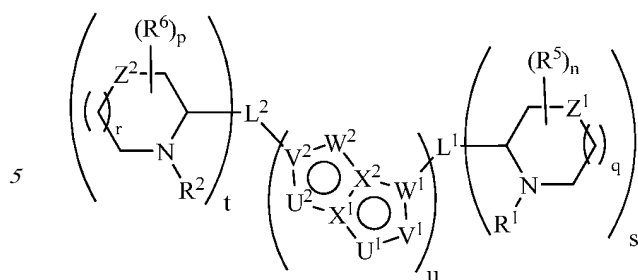


(IVBc)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле IB, IVB, IVBa, IVBb или IVBc, в одном из вариантов осуществления, U1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 и W1 представляют собой S и V1, W2, X1 и X2 представляют собой C; в другом варианте осуществления U1 и V2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, U2 представляет собой S, V1, W2, X1 и X2 представляют собой C, и W1 представляет собой NR3a; в еще одном варианте осуществления U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой S, V1, W2 и X1 представляют собой C, и V2 и W1 представляют собой, каждый независимо, CR3a; где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

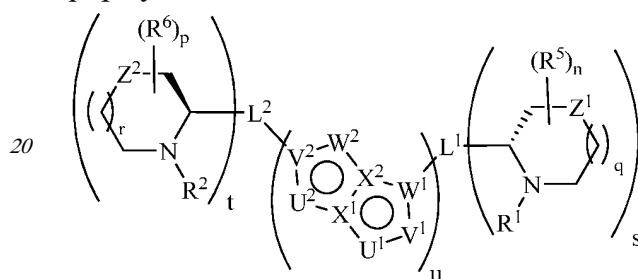
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VB:



(VB)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе; и V2 и W1 представляют собой, каждый независимо, C или N.

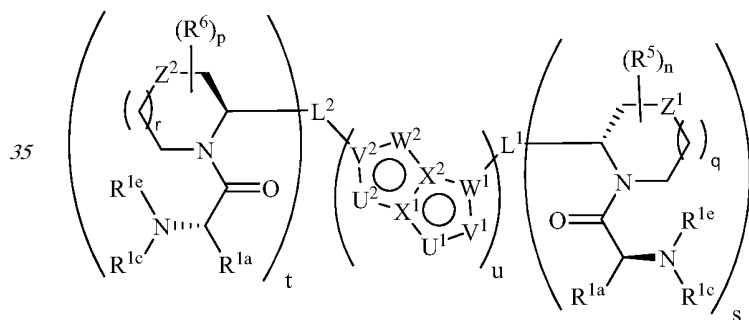
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VBa:



(VBa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

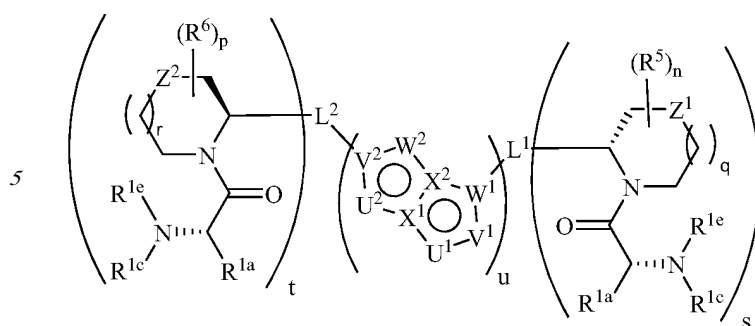
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VBb:



(VBb)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VBc:

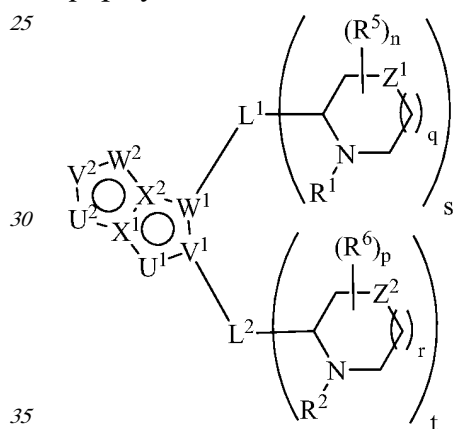


(VBc)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a}, R^{1c}, R^{1e}, R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V¹, V², W¹, W², X¹, X², Z¹, Z², n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В формуле IB, VB, VBa, VBb или VBc, в одном из вариантов осуществления, U¹ и W² представляют собой S, U² и V¹ представляют собой, каждый независимо, CR^{3a}, и V², W¹, X¹ и X² представляют собой C; в другом варианте осуществления U¹ представляет собой S, U² и X² представляют собой N, V¹ и W² представляют собой, каждый независимо, CR^{3a}, и V², W¹ и X¹ представляют собой C; в еще одном варианте осуществления U¹ представляет собой S, U² и V¹ представляют собой, каждый независимо, CR^{3a}, V², W¹, X¹ и X² представляют собой C; и W² представляет собой NR^{3a}; где каждый R^{3a} является таким, как определено в настоящем документе.

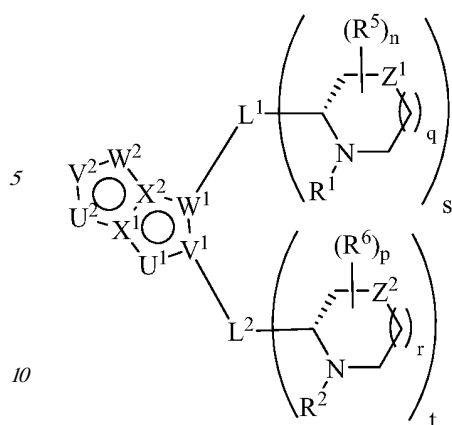
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIB:



(VIB)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R¹, R², R⁵, R⁶, L¹, L², U¹, U², V², W², X¹, X², Z¹, Z², n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе; и V¹ и W¹ представляют собой, каждый независимо, C или N.

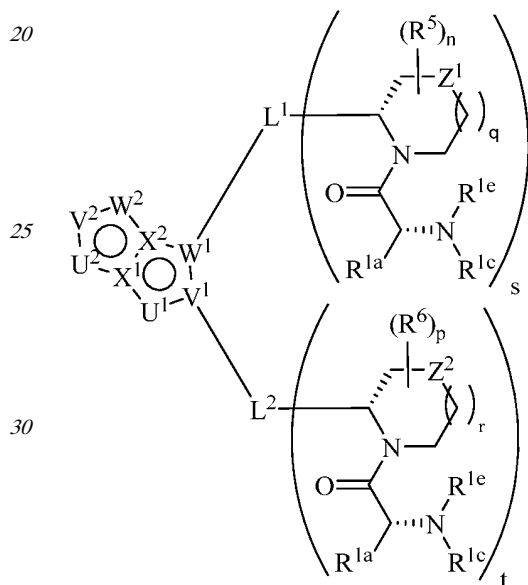
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIBa:



(VIBa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

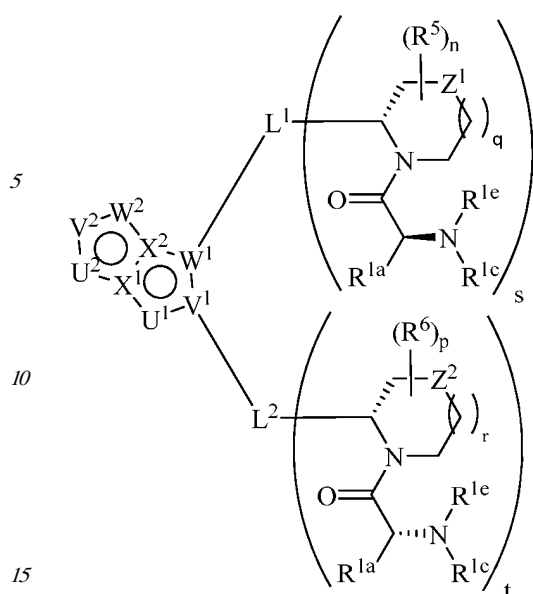
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIBb:



(VIBb)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

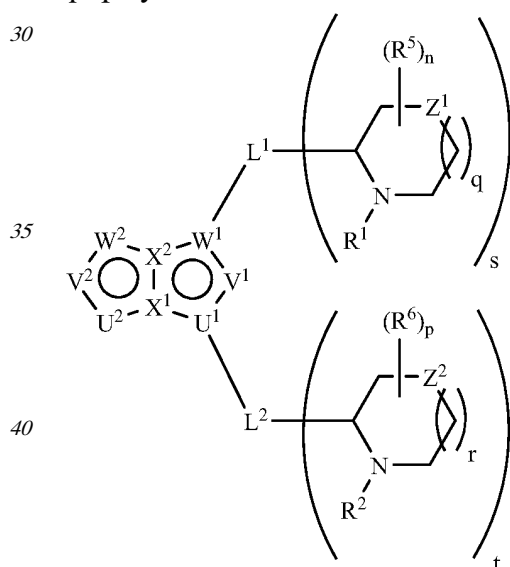
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы VIBc:



(VIBc)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В формуле IB, VIB, VIBa, VIBb или VIBc, в одном из вариантов осуществления U1 и X2 представляют собой N, U2 представляет собой S, V1, W1 и X1 представляют собой C, и V2 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a; в другом варианте осуществления U1 представляет собой S, U2 и X2 представляют собой N, V1, W1 и X1 представляют собой C, и V2 и W2 представляют собой, каждый независимо, CR3a, где каждый R3a является таким, как определено в настоящем документе.

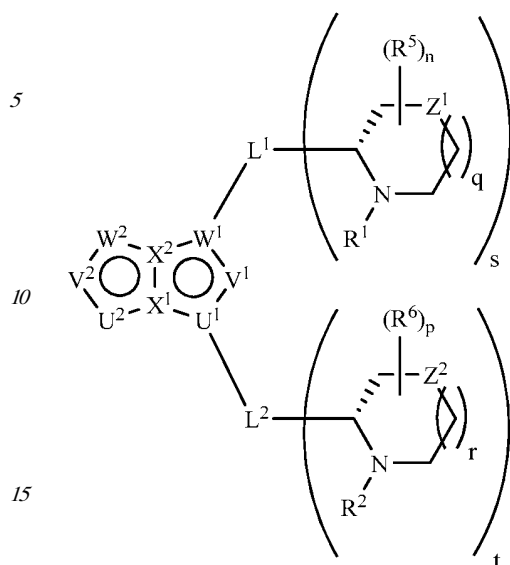
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы AA:



(AA)

где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U2, V1, V2, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе; и U1 и W1 представляют собой, каждый независимо. С или N.

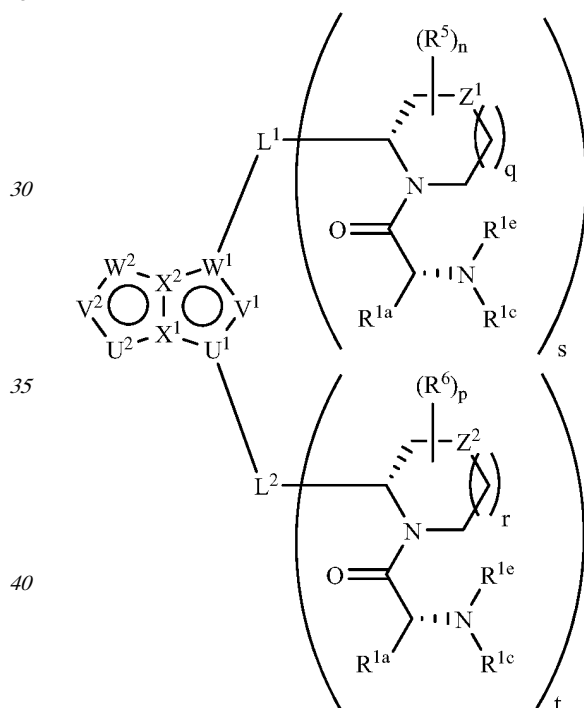
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы AAa:



(AAa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы AAb:

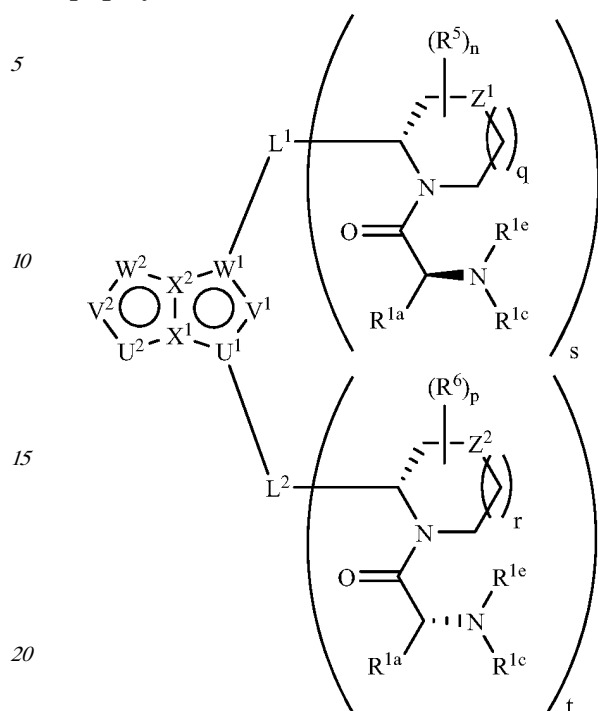


(AAb)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, X1, X2, Z1, Z2,

n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

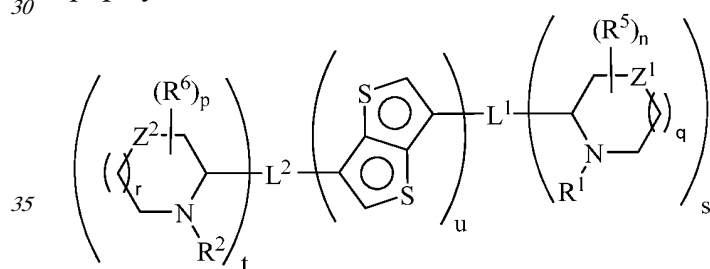
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы ААс:



(AAs)

25 или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, U1, U2, V1, V2, W1, W2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IC:

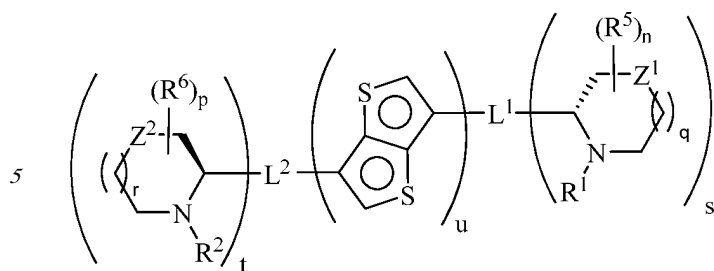


(IC)

40 или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы ICa:

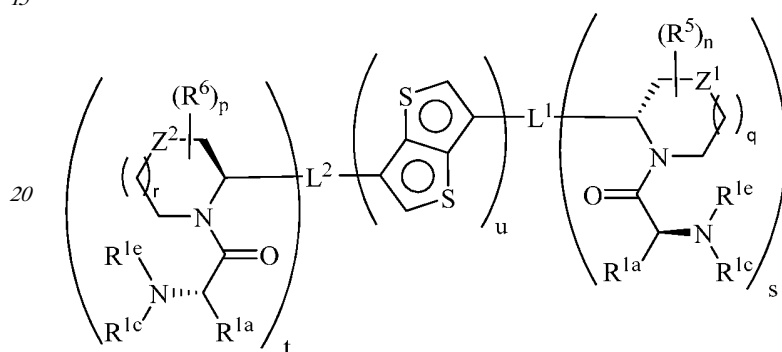
45



(ICa)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, L2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

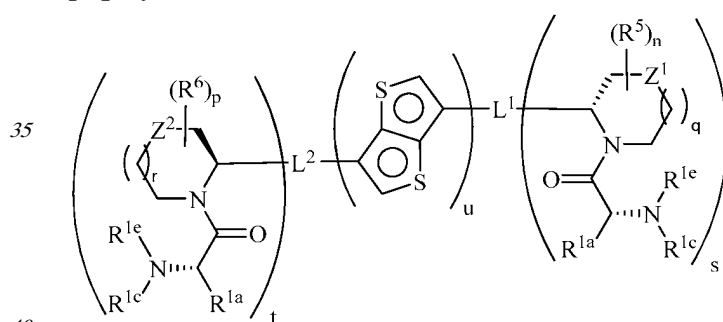
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы ICb:



(ICb)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

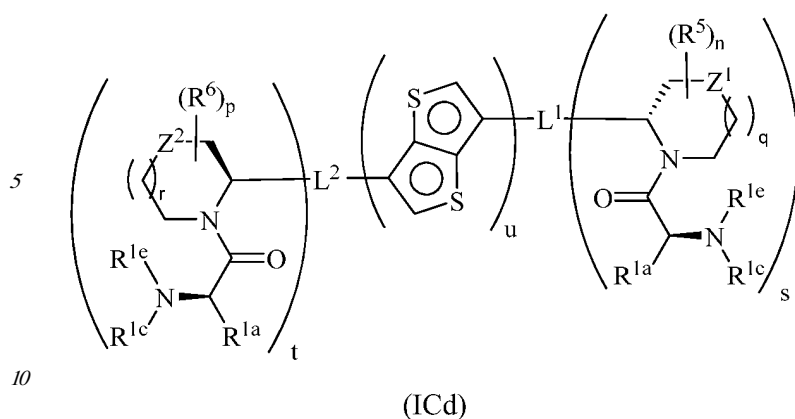
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы ICc:



(ICc)

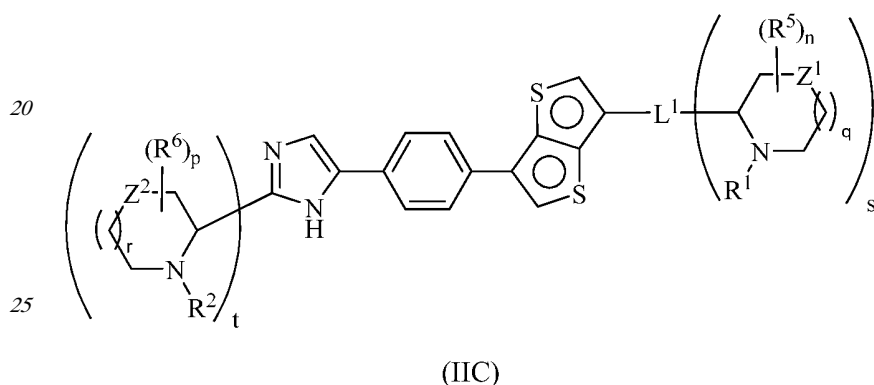
или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы ICd:



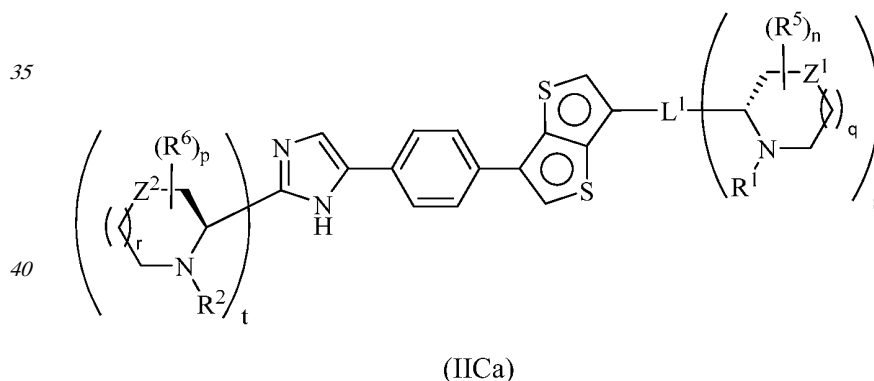
или его отдельному энантиomerу, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, L2, Z1, Z2, n, p, q, r, s, t и u, каждый, являются

Веще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIС:



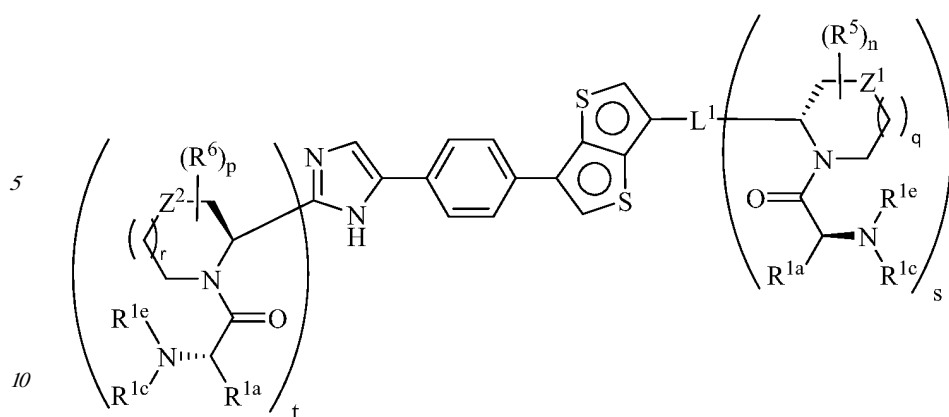
или его отдельному энантиomerу, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIСa:



или его отдельному энантиomerу, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1, R2, R5, R6, L1, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

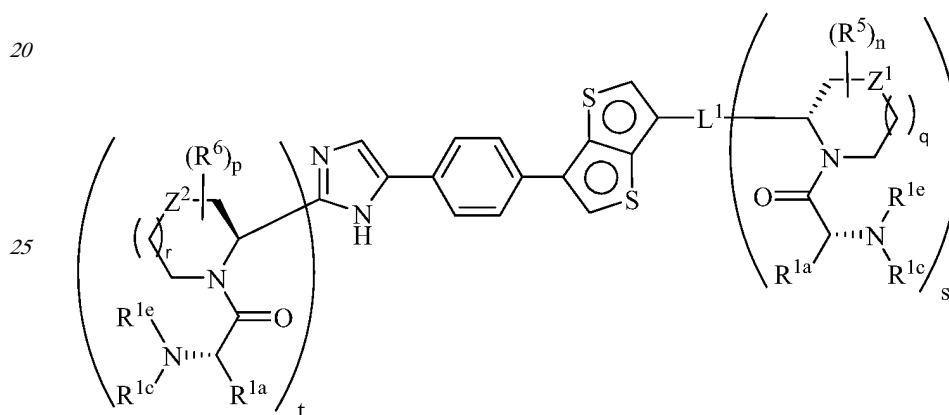
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIСb:



(IIcB)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a} , R^{1c} , R^{1e} , R^5 , R^6 , L^1 , Z^1 , Z^2 , n , p , q , r , s и t , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

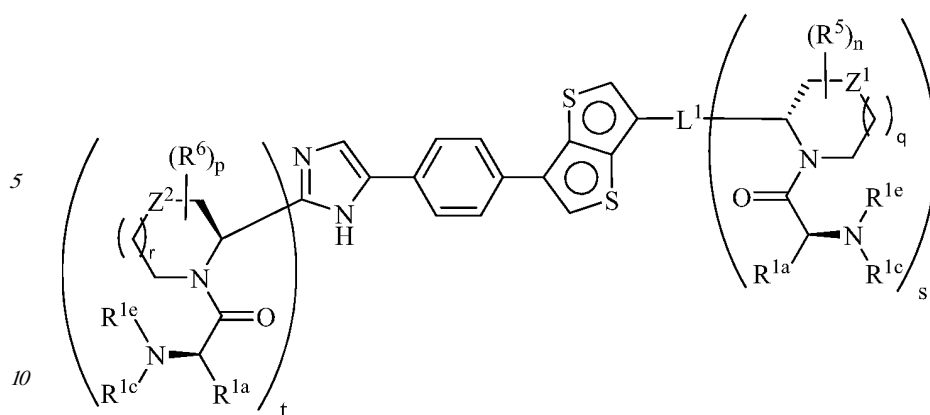
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIcC:



(IIcC)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R^{1a} , R^{1c} , R^{1e} , R^5 , R^6 , L^1 , Z^1 , Z^2 , n , p , q , r , s и t , каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы IIcD:



(IIcD)

или его отдельному энантиомеру, рацемической смеси, смеси диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству; где R1a, R1c, R1e, R5, R6, L1, Z1, Z2, n, p, q, r, s и t, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

Группы R1, R1A, R1a, R1b, R1c, R1e, R2, R3, R3a, R5, R6, L1, L2, T3, U1, U2, U3, V1, V2, V3, W1, W2, W3, X1, X2, X3, Y3, Z1, Z2, m, n, p, q, r, s и t в формуле, описанной в настоящем документе, включая формулу I-XXIII, IIIa-VIIIa, Xa-XVa, XVIIa-XXa, IIIb-VIIIb, Xb-XVb, XVIIb-XXb, IIIc-VIIIc, Xc-XVc, XVIIc-XXc, IA-XIA, IIIAa-VIAa, VIIAa-XIAa, IIIAb-VIAb, VIIAb-XIAb, IIIAc-VIAc, VIIAc-XIAc, IB-VIB, IBa-VIBa, IBb-VIBb, IBc-VIBc, IIIBd, ICA-ICd, IIC-IICd и AA, AAa, AAb и AAc, определены далее в настоящем документе. Все сочетания вариантов осуществления, предусмотренных в настоящем документе, для таких групп включены в объем настоящего описания.

В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой водород. В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой C1-6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой C2-6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой C2-6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой C3-7 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой C6-14 арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой C7-15 аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой -C(O)R1a, где R1a является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой -C(O)CH(NR1bR1c)R1a, где R1a, R1b и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой -C(O)CH[N(C(O)R1b)R1c]R1a, где R1a, R1b и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой -C(O)CH[N(C(O)OR1b)R1c]R1a, где R1a, R1b и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R1 представляет собой -C(O)CH[N(C(O)NR1bR1d)

представляет собой -S(O)NR1bR1c, где R1b и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R1A представляет собой -S(O)2NR1bR1c, где R1b и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

[illegible]

В конкретных вариантах осуществления R1 и R2, каждый независимо, выбраны из 2(R)-(диметиламино)пропионила, 2-(метоксикарбониламино)пропионила, 2(R)-(метокси-

карбониламино)пропионила, 2-(этоксикарбониламино)пропионила, 2(R)-
 (метоксикарбонил-амино)-3-метокси-пропионила, 2(R)-(метоксикарбониламино)-3-
 аминокарбонил-пропионила, 2-(метоксикарбониламино)-2-метилпропионила, 2(R)-
 (метоксикарбониламино)-3(R)-гидрокси-бутаноила, 2(R)-(метоксикарбониламино)-3
 5 (S)-гидроксибутаноила, 2(R)-(метоксикарбонил-амино)-3-метилбутаноила, 2(S)-
 (метоксикарбониламино)-3-метилбутаноила, 2(R)-(этоксикарбонил-амино)-3-
 метилбутаноила, 2(S)-(этоксикарбониламино)-3-метилбутаноила, 2(R)-
 (изопроксикарбонил-амино)-3-метилбутаноила, 2(S)-(изопропоксикарбониламино)-3-
 метилбутаноила, 2(R)-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилбутаноила, 2(S)-(трет-
 10 бутоксикарбониламино)-3-метилбутаноила, 2(R)-(метоксикарбониламино)-3-гидрокси-
 3-метилбутаноила, 2-(метоксикарбониламино)-2-циклопропил-ацетила, 2-
 (метоксикарбониламино)пентаноила, 2-(метоксикарбониламино)пент-4-еноила, 1-
 (метоксикарбониламино)циклопропилкарбонила, 1-(метоксикарбониламино)
 циклобутилкарбонила, 1-(метоксикарбониламино)циклопентил-карбонила, 2(R)-
 15 (метоксикарбониламино)-2-фенилацетила, 2(R)-(этоксикарбониламино)-2-фенилацетила,
 2(R)-(изопропоксикарбониламино)-2-фенилацетила, 2(R)-(трет-бутоксикарбониламино)
 -2-фенилацетила, 2(S)-(трет-бутоксикарбониламино)-2-фенилацетила, 2(R)-
 (метоксикарбонил-амино)-2-(2-хлорфенил)ацетила, 2(R)-(диметиламино)-2-фенилацетила,
 2-(диметиламино)-2-(4-нитрофенил)ацетила, 2-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетила,
 20 2(R)-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)ацетила, 2(S)-(диметиламино)-2-(2-фторфенил)
 ацетила, 2-(диметил-амино)-2-(3-фторфенил)ацетила, 2-(диметиламино)-2-(2-хлорфенил)
 ацетила, 2(R)-(диметиламино)-2-(2-хлорфенил)ацетила, 2-(диметиламино)-2-(3-хлорфенил)
 ацетила, 2-(диметиламино)-2-(4-хлорфенил)ацетила, 2-(диметиламино)-2-(2-
 трифторметил-фенил)ацетила, 2-(диметил-амино)-2-(3-трифторметилфенил)ацетила, 2-
 25 (диметиламино)-2-(тиен-2-ил)ацетила, 2-(диметиламино)-2-(тиен-3-ил)ацетила, 2-
 (диметиламино)-2-(2-метилтиазол-4-ил)ацетила, 2-(диметиламино)-2-(бензотиен-3-ил)
 ацетила, 2-(диметиламино)-2-(2-метил-бензотиазол-5-ил)ацетила, 2-(диметиламино)-2-
 (бензоизоксазол-3-ил)ацетила, 2-(диметиламино)-2-(хиолин-3-ил)ацетила, 2(R)-
 (диэтиламино)-2-фенилацетила, 2(R)-(метилэтиламино)-2-фенилацетила, 2-
 30 (диметиламино)-2-нафт-1-илацетила, 2(R)-(пирролидин-1-ил)-2-фенилацетила, 2-(3(S)-
 фторпирролидин-1-ил)-2-фенилацетила, 2(R)-(морфолин-4-ил)-2-фенилацетила, 2(R)-
 (пиперидин-1-ил)-2-фенилацетила, 2(R)-(пиперидин-1-ил)-2-(2-фторфенил)ацетила, 2-(4-
 гидрокси-пиперидин-1-ил)-2-фенилацетила, 2-(4-фенилпиперидин-1-ил)-2-фенилацетила,
 2(R)-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)-2-фенилацетила, 2(R)-(4-гидрокси-4-
 35 фенилпиперидин-1-ил)-2-фенилацетила, 2-(3-оксопиперазин-1-ил)-2-фенилацетила, 2-(4-
 метилпиперазин-1-ил)-2-фенилацетила, 2-(диметиламино)-2-(пиридин-2-ил)ацетила, 2-
 (диметиламино)-2-(пиридин-3-ил)ацетила, 2-(диметиламино)-2-(пиридин-4-ил)ацетила,
 2-(диметиламино)-2-(6-хлорпиридин-3-ил)ацетила, 2-(2-диметиламинометил)
 фенилацетила, 2-(2-пирролин-1-илметил)фенилацетила, 2-(2-пиперидин-1-илметил)
 40 фенилацетила, 2-(2-морфолин-4-илметил)фенилацетила, 2-(2-(4-метилпиперазин-1-
 илметил)фенилацетила, 1-метилпирролидин-2(R)карбонила, 1-метил-4(R)-фтор-
 пирролидин-2(R)карбонила, 2-(R)-(метиламинокарбониламино)-2-фенилацетила, 2-(R)
 -(этиламинокарбониламино)-2-фенилацетила, 2(R)-(циклопентиламинокарбониламино)
 -2-фенилацетила, 2(R)-(диметиламинокарбониламино)-2-фенилацетила, (N,N-
 45 бензилметил-амино)ацетил и 2-(N,N-бензилметиламино)-3-метилбутаноила. Другие
 примеры R1 и R2 можно найти, например, в публикации патентной заявки США №
 2009/0202478 и 2009/0202483; и в международной патентной заявке № WO 2008/144380
 и в WO 2009/102694, описание каждой из которых включено в настоящем документе

посредством ссылки полностью.

В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой водород. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой C1-6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой C1-6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из гидроксила, меркапто, метилтио, amino, карбокси, карбамоила, гуанидино, фенила, гидроксифенила, имидазолила или индолила. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой C1-6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксила, меркапто, метилтио, amino, карбокси, карбамоила, гуанидино, фенила, гидроксифенила, имидазолила или индолила. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой метил, этил, пропил или бутил, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой метил, этил, пропил или бутил, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, где каждый заместитель независимо выбран из гидроксила, меркапто, метилтио, amino, карбокси, карбамоила, гуанидино, фенила, гидроксифенила, имидазолила или индолила. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой метил, изопропил, 2-метилпропил, 1-метилпропил, 2-метилтиоэтил, бензил, 3-индолилметил, гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, меркаптометил, 4-гидроксibenзил, карбамоилметил, 2-карбамоилэтил, карбоксиметил, 2-карбоксиэтил, 4-аминобутил, 3-гуанидинопропил или 4-имидазолилметил.

В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой C2-6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой C2-6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой C3-7 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой C6-14 арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой C7-15 аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой бензил или гидроксibenзил. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой бензил или 4-гидроксibenзил. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1a представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

В конкретных вариантах осуществления R1b представляет собой водород. В конкретных вариантах осуществления R1b представляет собой C1-6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1b представляет собой C2-6 алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1b представляет собой C2-6 алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1b представляет собой C3-7 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления R1b представляет

[illegible]

таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R3 представляет собой -S(O)R1a, где R1a является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R3 представляет собой -S(O)2R1a, где R1a является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R3 представляет собой -S(O)NR1bR1c, где R1b и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R3 представляет собой -S(O)2NR1bR1c, где R1b и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R3 представляет собой хлор, фтор, нитро, amino, метил, трифторметил, фенил или метокси.

[illegible]

[illegible]

В конкретных вариантах осуществления два R5 соединены вместе с образованием связи. В конкретных вариантах осуществления два R5 связаны вместе с образованием -O-. В конкретных вариантах осуществления два R5 связаны вместе с образованием -NR7-, где R7 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления два R5 связаны вместе с образованием -S-. В конкретных вариантах осуществления два R5 связаны вместе с образованием C1-6 алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления два R5 связаны вместе с образованием метилена, этилена или пропилена, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления два R5 связаны вместе с образованием C1-6 гетероалкилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления два R5 связаны вместе с образованием C2-6 алкенилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления два R5 связаны вместе с образованием C2-6 гетероалкенилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления два R5 связаны вместе с образованием конденсированного кольца. В конкретных вариантах осуществления два R5 связаны вместе с образованием соединенного мостиковой связью кольца. В конкретных вариантах осуществления два R5 связаны вместе с образованием спиро-кольца.

В конкретных вариантах осуществления R6 представляет собой циано. В конкретных

[illegible]

каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R6 представляет собой -NR1aS(O)R1d, где R1a и R1d, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R6 представляет собой -NR1aS(O)2R1d, где R1a и R1d, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R6 представляет собой -NR1aS(O)NR1bR1c, где R1a, R1b и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R6 представляет собой -NR1aS(O)2NR1bR1c, где R1a, R1b и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R6 представляет собой -SR1a, где R1a является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R6 представляет собой -S(O)R1a, где R1a является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R6 представляет собой -S(O)2R1a, где R1a является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R6 представляет собой -S(O)NR1bR1c, где R1b и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления R6 представляет собой -S(O)2NR1bR1c, где R1b и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления два R6 соединены вместе с образованием связи. В конкретных вариантах осуществления два R6 связаны вместе с образованием -O-. В конкретных вариантах осуществления два R6 связаны вместе с образованием -NR7-, где R7 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления два R6 связаны вместе с образованием -S-. В конкретных вариантах осуществления два R6 связаны вместе с образованием C1-6 алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления два R6 связаны вместе с образованием метилена, этилена или пропилена, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления два R6 связаны вместе с образованием C1-6 гетероалкилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления два R6 связаны вместе с образованием C2-6 алкенилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления два R6 связаны вместе с образованием C2-6 гетероалкенилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления два R6 связаны вместе с образованием конденсированного кольца. В конкретных вариантах осуществления два R6 связаны вместе с образованием соединенного мостиковой связью кольца. В конкретных вариантах осуществления два R6 связаны вместе с образованием спиро-кольца.

В конкретных вариантах осуществления A представляет собой 5,5-конденсированный гетероарилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления A представляет собой тиено[3,2-b]тиенилен, пирроло[3,4-c]пирролилен, 4Н-тиено[3,2-b]пирролилен, 6Н-тиено[2,3-b]пирролилен, имидазо[2,1-b]оксазолилен, имидазо[2,1-b]тиазолилен или 4Н-пирроло[3,2-d]тиазолилен, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления A представляет собой тиено[3,2-b]тиен-2,6-илен, тиено[3,2-b]тиен-3,6-илен, пирроло[3,4-c]пиррол-1,4-илен, 4Н-тиено[3,2-b]пиррол-2,5-илен, 6Н-тиено[2,3-b]пиррол-3,6-илен, имидазо[2,1-b]оксазол-2,6-илен, имидазо[2,1-b]тиазол-2,6-илен или 4Н-пирроло[3,2-d]

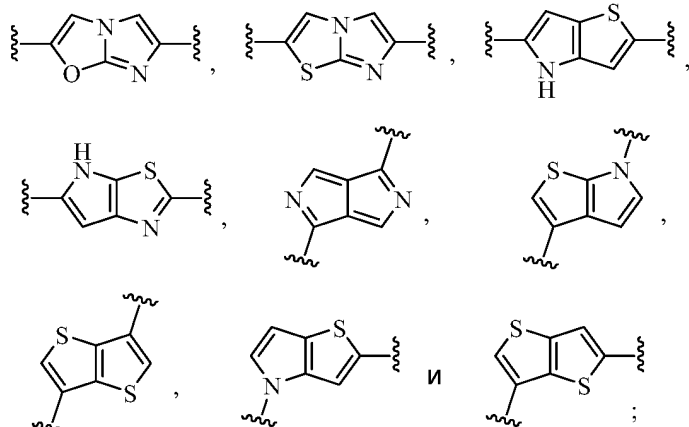
тиазол-2,5-илен, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления А представляет собой 3Н-пирролизинилен, 4Н-фуоро[3,2-б]пирролилен, фуоро[3,2-б]фуранилен, 1,4-дигидропирроло[3,2-б]пирролилен, 5Н-пирроло[1,2-с]имидазолилен, 4Н-фуоро[3,2-б]пирролилен, 6Н-пирроло[1,2-б]пиразолилен, 5Н-пирроло[1,2-а]имидазолилен, тиено[3,2-б]фуранилен, 1Н-фуоро[3,2-с]пиразолилен, 1Н-тиено[3,2-с]пиразолилен, 1,4-дигидропирроло[3,2-с]пиразолилен, 1Н-имидазо[1,2-а]имидазолилен, пиразоло[5,1-б]оксазолилен, пиразоло[5,1-б]тиазолилен, 5Н-имидазо[1,2-б]пиразолилен, имидазо[1,2-б]изоксазолилен, имидазо[1,2-б]изотиазолилен, имидазо[1,5-б]изоксазолилен, имидазо[1,5-б]изотиазолилен, имидазо[5,1-б]оксазолилен, имидазо[5,1-б]тиазолилен, 1Н-имидазо[1,5-а]имидазолилен, 6Н-пирроло[3,2-д]изоксазолилен, 6Н-пирроло[3,2-д]изотиазолилен, пирроло[2,1-б][1,3,4]оксадиазолилен, пирроло[2,1-б][1,3,4]тиадиазолилен, 1Н-пирроло[1,2-б][1,2,4]триазолилен, 3Н-фуоро[2,3-д]имидазолилен, 3Н-тиено[2,3-д]имидазолилен, 3,4-дигидропирроло[2,3-д]имидазолилен, фуоро[3,2-д]тиазолилен, тиено[3,2-д]тиазолилен, 4Н-пирроло[3,2-д]тиазолилен, 4Н-пиразоло[3,4-д]изоксазолилен, 4Н-пиразоло[3,4-д]изотиазолилен, 1,4-дигидропиразоло[4,3-с]пиразолилен, изоксазоло[5,4-д]изоксазолилен, изотиазоло[5,4-д]изотиазолилен, имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазолилен, 1Н-имидазо[1,5-а]имидазолилен, имидазо[2,1-б]оксазолилен, имидазо[2,1-б]тиазолилен, 1Н-имидазо[1,2-а]имидазолилен, 1Н-имидазо[1,2-а]имидазолилен, тиено[3,2-б]фуранилен или тиазоло[5,4-д]тиазолилен, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления А представляет собой имидазо[2,1-б]тиазол-5,6-илен, 3Н-пирролизин-1,5-илен, 3Н-пирролизин-2,6-илен, 4Н-фуоро[3,2-б]пиррол-2,5-илен, 4Н-фуоро[3,2-б]пиррол-3,6-илен, фуоро[3,2-б]фуран-2,5-илен, фуоро[3,2-б]фуран-3,6-илен, 1,4-дигидропирроло[3,2-б]пиррол-2,5-илен, 1,4-дигидропирроло[3,2-б]пиррол-3,6-илен, 5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-3,7-илен, 4Н-фуоро[3,2-б]пиррол-2,4-илен, 4Н-фуоро[3,2-б]пиррол-2,5-илен, 4Н-фуоро[3,2-б]пиррол-3,4-илен, 4Н-фуоро[3,2-б]пиррол-3,6-илен, 6Н-пирроло[1,2-б]пиразол-2,5-илен, 5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2,6-илен, 5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3,7-илен, тиено[3,2-б]фуран-2,5-илен, тиено[3,2-б]фуран-3,6-илен, 1Н-фуоро[3,2-с]пиразол-3,6-илен, 1Н-тиено[3,2-с]пиразол-3,6-илен, 1,4-дигидропирроло[3,2-с]пиразол-3,6-илен, 1Н-имидазо[1,2-а]имидазол-2,6-илен, пиразоло[5,1-б]оксазол-2,6-илен, пиразоло[5,1-б]оксазол-3,7-илен, пиразоло[5,1-б]тиазол-2,6-илен, пиразоло[5,1-б]тиазол-3,7-илен, 5Н-имидазо[1,2-б]пиразол-2,6-илен, 5Н-имидазо[1,2-б]пиразол-3,7-илен, имидазо[1,2-б]изоксазол-2,6-илен, имидазо[1,2-б]изоксазол-3,7-илен, имидазо[1,2-б]изотиазол-2,6-илен, имидазо[1,2-б]изотиазол-3,7-илен, имидазо[1,5-б]изоксазол-3,7-илен, имидазо[1,5-б]изотиазол-3,6-илен, имидазо[5,1-б]оксазол-3,7-илен, имидазо[5,1-б]тиазол-3,7-илен, 1Н-имидазо[1,5-а]имидазол-3,7-илен, 6Н-пирроло[3,2-д]изоксазол-3,6-илен, 6Н-пирроло[3,2-д]изотиазол-3,6-илен, пирроло[2,1-б][1,3,4]оксадиазол-2,6-илен, пирроло[2,1-б][1,3,4]тиадиазол-2,6-илен, 1Н-пирроло[1,2-б][1,2,4]триазол-1,5-илен, 1Н-пирроло[1,2-б][1,2,4]триазол-2,6-илен, 3Н-фуоро[2,3-д]имидазол-2,5-илен, 3Н-фуоро[2,3-д]имидазол-3,6-илен, 3Н-тиено[2,3-д]имидазол-2,5-илен, 3Н-тиено[2,3-д]имидазол-3,6-илен, 3,4-дигидропирроло[2,3-д]имидазол-2,5-илен, 3,4-дигидропирроло[2,3-д]имидазол-3,6-илен, фуоро[3,2-д]тиазол-2,5-илен, тиено[3,2-д]тиазол-2,5-илен, 4Н-пирроло[3,2-д]тиазол-2,5-илен, 4Н-пиразоло[3,4-д]изоксазол-3,6-илен, 4Н-пиразоло[3,4-д]изотиазол-3,6-илен, 1,4-дигидропиразоло[4,3-с]пиразол-1,4-илен, 1,4-дигидропиразоло[4,3-с]пиразол-3,6-илен, изоксазоло[5,4-д]изоксазол-3,6-илен, изотиазоло[5,4-д]изотиазол-3,6-илен, имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол-2,5-илен, имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол-2,6-илен, 6Н-пирроло[3,2-д]

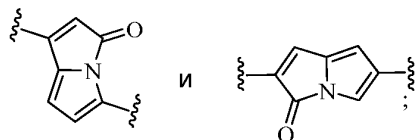
изоксазол-3,6-илен, 1H-имидазо[1,5-a]имидазол-1,5-илен, имидазо[2,1-b]оксазол-2,5-илен, имидазо[2,1-b]тиазол-2,5-илен, 1H-имидазо[1,2-a]имидазол-2,5-илен, 1H-имидазо[1,2-a]имидазол-1,5-илен, тиено[3,2-b]фуран-3,6-илен или тиазоло[5,4-d]тиазол-2,5-илен, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления А выбран из:



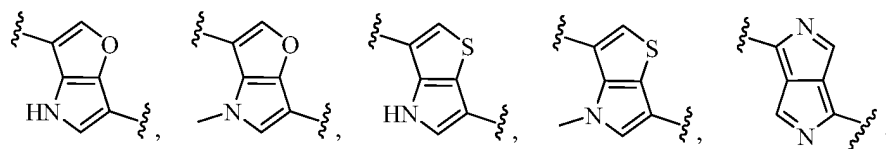
где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R3 представляет собой независимо хлор, фтор, нитро, amino, метил, трифторметил, фенил или метокси.

В конкретных вариантах осуществления А или двухвалентная группа $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ V^2 & O & O & V^1 \\ U^2 & X^1 & U^1 \end{matrix}$ выбрана из:

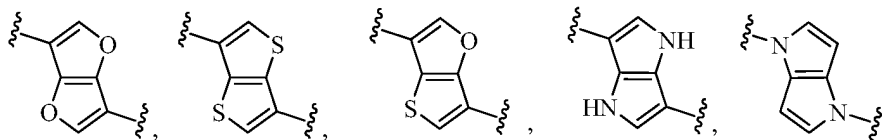


где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R3 представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, amino, метил, трифторметил, циклогексил, фенил или метокси.

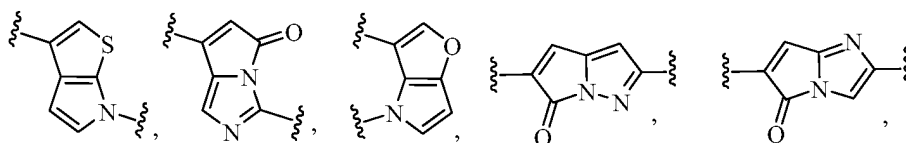
В конкретных вариантах осуществления А или двухвалентная группа $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ V^2 & O & O & V^1 \\ U^2 & X^1 & U^1 \end{matrix}$ выбрана из:



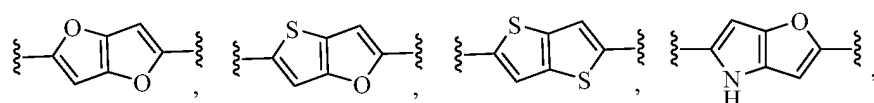
5



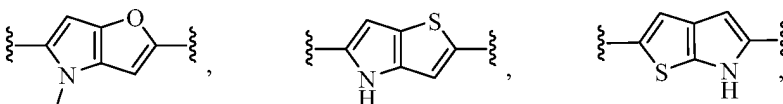
10



15



20



25

где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R3 представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, амино, метил, трифторметил, циклогексил, фенил или метокси.

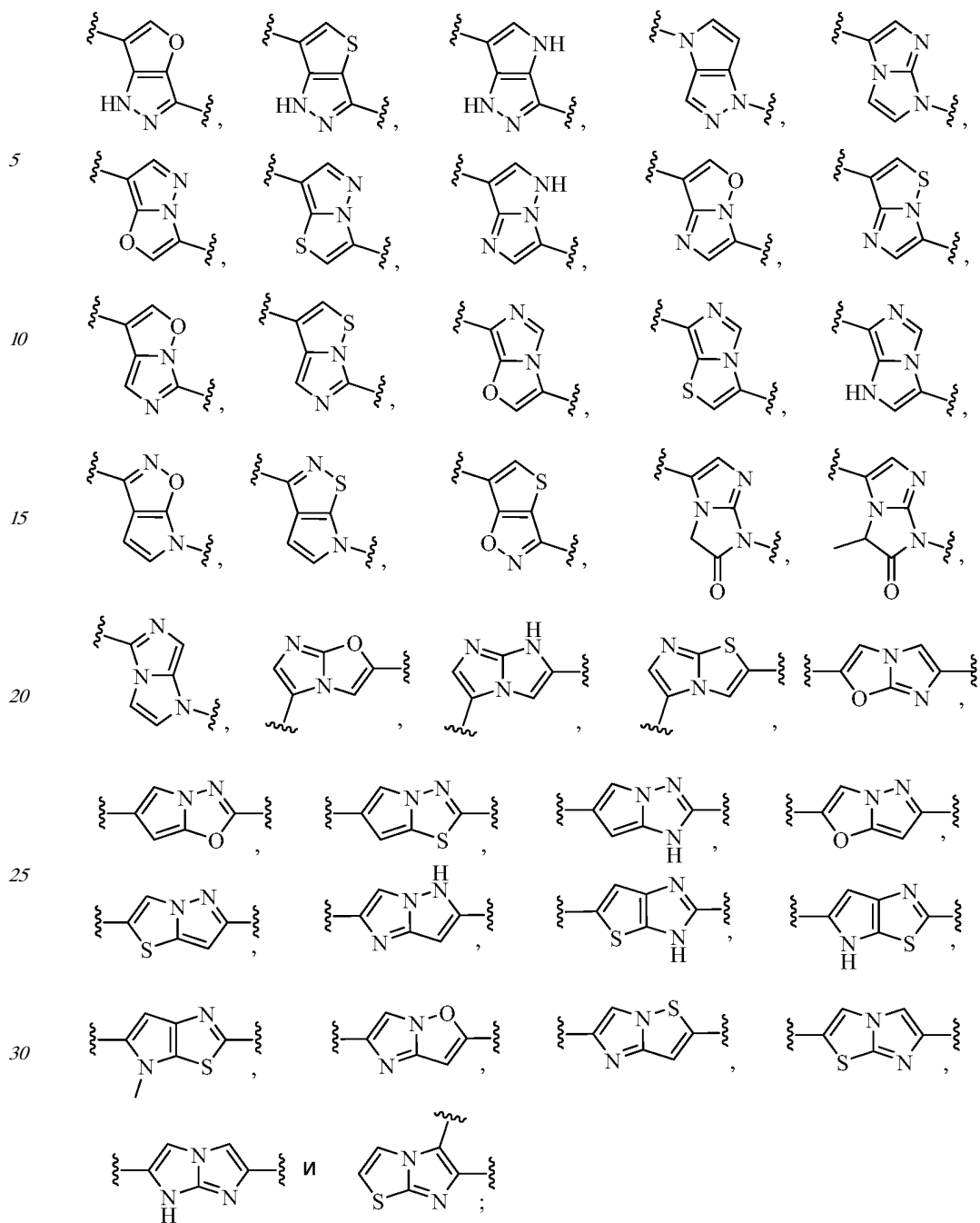
30

В конкретных вариантах осуществления А или двухвалентная группа $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ \diagup & \diagdown & \diagup \\ V^2 & O & V^1 \\ \diagdown & \diagup & \diagdown \\ U^2 & X^1 & U^1 \end{matrix}$ выбрана из:

35

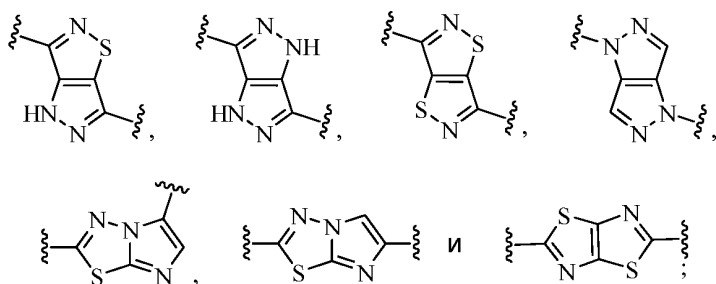
40

45



где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждая R3 представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, amino, метил, трифторметил, циклогексил, фенил или метокси.

В конкретных вариантах осуществления А или двухвалентная группа $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ \diagdown & & / \\ O & - & O \\ / & & \diagdown \\ U^2 & - & X^1 & - & U^1 \end{matrix}$ выбрана из:



где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждая R3 представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, amino, метил, трифторметил, циклогексил, фенил или метокси.

В конкретных вариантах осуществления А представляет собой 5,5-конденсированный гетероарил- R_{3a} , необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R_{3a} и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления А представляет собой тиено[3,2- b]тиенилен- R_{3a} , пирроло[3,4- c]пирролилен- R_{3a} , 4Н-тиено[3,2- b]пирролилен- R_{3a} , 6Н-тиено[2,3- b]пирролилен- R_{3a} , имидазо[2,1- b]оксазолилен- R_{3a} , имидазо[2,1- b]тиазолилен- R_{3a} или 4Н-пирроло[3,2- d]тиазолилен- R_{3a} , каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R_{3a} и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления А представляет собой тиено[3,2- b]тиенил, пирроло[3,4- c]пирролил, 4Н-тиено[3,2- b]пирролил, 6Н-тиено[2,3- b]пирролил, имидазо[2,1- b]оксазол, имидазо[2,1- b]тиазол или 4Н-пирроло[3,2- d]тиазол, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления А представляет собой тиено[3,2- b]тиен-3,6-илен- R_{3a} , пирроло[3,4- c]пиррол-1,4-илен- R_{3a} , 4Н-тиено[3,2- b]пиррол-2,5-илен- R_{3a} , 6Н-тиено[2,3- b]пиррол-3,6-илен- R_{3a} , имидазо[2,1- b]оксазол-2,6-илен- R_{3a} , имидазо[2,1- b]тиазол-2,6-илен- R_{3a} или 4Н-пирроло[3,2- d]тиазол-2,5-илен- R_{3a} , каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R_{3a} и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления А представляет собой 3Н-пирролизинилен- R_{3a} , 4Н-фуоро[3,2- b]пирролилен- R_{3a} , фуоро[3,2- b]фуранилен- R_{3a} , 1,4-дигидропирроло[3,2- b]пирролилен- R_{3a} , 5Н-пирроло[1,2- c]имидазолилен- R_{3a} , 4Н-фуоро[3,2- b]пирролилен- R_{3a} , 6Н-пирроло[1,2- b]пиразолилен- R_{3a} , 5Н-пирроло[1,2- a]имидазолилен- R_{3a} , тиено[3,2- b]фуранилен- R_{3a} , 1Н-фуоро[3,2- c]пиразолилен- R_{3a} , 1Н-тиено[3,2- c]пиразолилен- R_{3a} , 1,4-дигидропирроло[3,2- c]пиразолилен- R_{3a} , 1Н-имидазо[1,2- a]имидазолилен- R_{3a} , пиразоло[5,1- b]оксазолилен- R_{3a} , пиразоло[5,1- b]тиазолилен- R_{3a} , 5Н-имидазо[1,2- b]пиразолилен- R_{3a} , имидазо[1,2- b]изоксазолилен- R_{3a} , имидазо[1,2- b]изотиазолилен- R_{3a} , имидазо[1,5- b]изоксазолилен- R_{3a} , имидазо[1,5- b]изотиазолилен- R_{3a} , имидазо[5,1- b]оксазолилен- R_{3a} , имидазо[5,1- b]тиазолилен- R_{3a} , 1Н-имидазо[1,5- a]имидазолилен- R_{3a} , 6Н-пирроло[3,2- d]изоксазолилен- R_{3a} , 6Н-пирроло[3,2- d]изотиазолилен- R_{3a} , пирроло[2,1- b][1,3,4]оксадиазолилен- R_{3a} , пирроло[2,1- b][1,3,4]тиадиазолилен- R_{3a} , 1Н-пирроло[1,2- b][1,2,4]триазолилен- R_{3a} , 3Н-фуоро[2,3- d]имидазолилен- R_{3a} , 3Н-тиено[2,3- d]имидазолилен- R_{3a} , 3,4-дигидропирроло[2,3- d]имидазолилен- R_{3a} , фуоро[3,2- d]тиазолилен- R_{3a} , тиено[3,2- d]тиазолилен- R_{3a} , 4Н-пирроло[3,2- d]тиазолилен- R_{3a} , 4Н-пиразоло[3,4- d]изоксазолилен- R_{3a} , 4Н-пиразоло[3,4- d]изотиазолилен- R_{3a} , 1,4-дигидропиразоло[4,3- c]пиразолилен- R_{3a} , изоксазоло[5,4- d]изоксазолилен- R_{3a} , изотиазоло[5,4- d]изотиазолилен-

R3a, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил-ен-R3a, 1H-имидазо[1,5-a]имидазолил-ен-R3a, имидазо[2,1-b]оксазолил-ен-R3a, имидазо[2,1-b]тиазолил-ен-R3a, 1H-имидазо[1,2-a]имидазолил-ен-R3a, 1H-имидазо[1,2-a]имидазолил-ен-R3a, тиено[3,2-b]фуранил-ен-R3a или тиазоло[5,4-d]тиазолил-ен-R3a, каждый необязательно замещен одним или
 5 несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления А представляет собой имидазо[2,1-b]тиазол-5,6-ил-ен-R3a, 3H-пирролизин-1,5-ил-ен-R3a, 3H-пирролизин-2,6-ил-ен-R3a, 4H-фуро[3,2-b]пиррол-2,5-ил-ен-R3a, 4H-фуро[3,2-b]пиррол-3,6-ил-ен-R3a, фуро[3,2-b]фуран-2,5-ил-ен-
 10 R3a, фуро[3,2-b]фуран-3,6-ил-ен-R3a, 1,4-дигидропирроло[3,2-b]пиррол-2,5-ил-ен-R3a, 1,4-дигидропирроло[3,2-b]пиррол-3,6-ил-ен-R3a, 5H-пирроло[1,2-c]имидазол-3,7-ил-ен-R3a, 4H-фуро[3,2-b]пиррол-2,4-ил-ен-R3a, 4H-фуро[3,2-b]пиррол-2,5-ил-ен-R3a, 4H-фуро[3,2-b]пиррол-3,4-ил-ен-R3a, 4H-фуро[3,2-b]пиррол-3,6-ил-ен-R3a, 6H-пирроло[1,2-b]пиразол-2,5-ил-ен-R3a, 5H-пирроло[1,2-a]имидазол-2,6-ил-ен-R3a, 5H-пирроло[1,2-a]
 15 имидазол-3,7-ил-ен-R3a, тиено[3,2-b]фуран-2,5-ил-ен-R3a, тиено[3,2-b]фуран-3,6-ил-ен-R3a, 1H-фуро[3,2-c]пиразол-3,6-ил-ен-R3a, 1H-тиено[3,2-c]пиразол-3,6-ил-ен-R3a, 1,4-дигидропирроло[3,2-c]пиразол-3,6-ил-ен-R3a, 1H-имидазо[1,2-a]имидазол-2,6-ил-ен-R3a, пиразоло[5,1-b]оксазол-2,6-ил-ен-R3a, пиразоло[5,1-b]оксазол-3,7-ил-ен-R3a, пиразоло[5,1-b]тиазол-2,6-ил-ен-R3a, пиразоло[5,1-b]тиазол-3,7-ил-ен-R3a, 5H-имидазо[1,2-b]
 20 пиразол-2,6-ил-ен-R3a, 5H-имидазо[1,2-b]пиразол-3,7-ил-ен-R3a, имидазо[1,2-b]изоксазол-2,6-ил-ен-R3a, имидазо[1,2-b]изоксазол-3,7-ил-ен-R3a, имидазо[1,2-b]изотиазол-2,6-ил-ен-R3a, имидазо[1,2-b]изотиазол-3,7-ил-ен-R3a, имидазо[1,5-b]изоксазол-3,7-ил-ен-R3a, имидазо[1,5-b]изотиазол-3,6-ил-ен-R3a, имидазо[5,1-b]оксазол-3,7-ил-ен-R3a, имидазо[5,1-b]тиазол-3,7-ил-ен-R3a, 1H-имидазо[1,5-a]имидазол-3,7-ил-ен-R3a, 6H-пирроло[3,2-d]
 25 изоксазол-3,6-ил-ен-R3a, 6H-пирроло[3,2-d]изотиазол-3,6-ил-ен-R3a, пирроло[2,1-b][1,3,4]оксадиазол-2,6-ил-ен-R3a, пирроло[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-2,6-ил-ен-R3a, 1H-пирроло[1,2-b][1,2,4]триазол-1,5-ил-ен-R3a, 1H-пирроло[1,2-b][1,2,4]триазол-2,6-ил-ен-R3a, 3H-фуро[2,3-d]имидазол-2,5-ил-ен-R3a, 3H-фуро[2,3-d]имидазол-3,6-ил-ен-R3a, 3H-тиено[2,3-d]имидазол-2,5-ил-ен-R3a, 3H-тиено[2,3-d]имидазол-3,6-ил-ен-R3a, 3,4-дигидропирроло[2,3-d]имидазол-2,5-ил-ен-R3a, 3,4-дигидропирроло[2,3-d]имидазол-3,6-ил-ен-R3a, фуро[3,2-d]тиазол-2,5-ил-ен-R3a, тиено[3,2-d]тиазол-2,5-ил-ен-R3a, 4H-пирроло[3,2-d]тиазол-2,5-ил-ен-R3a, 4H-пиразоло[3,4-d]изоксазол-3,6-ил-ен-R3a, 4H-пиразоло[3,4-d]изотиазол-3,6-ил-ен-R3a, 1,4-дигидропиразоло[4,3-c]пиразол-1,4-ил-ен-R3a, 1,4-дигидропиразоло[4,3-c]пиразол-3,6-ил-ен-R3a, изоксазоло[5,4-d]изоксазол-3,6-ил-ен-R3a, изотиазоло[5,4-d]
 30 изотиазол-3,6-ил-ен-R3a, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-2,5-ил-ен-R3a, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-2,6-ил-ен-R3a, 6H-пирроло[3,2-d]изоксазол-3,6-ил-ен-R3a, 1H-имидазо[1,5-a]имидазол-1,5-ил-ен-R3a, имидазо[2,1-b]оксазол-2,5-ил-ен-R3a, имидазо[2,1-b]тиазол-2,5-ил-ен-R3a, 1H-имидазо[1,2-a]имидазол-2,5-ил-ен-R3a, 1H-имидазо[1,2-a]имидазол-1,5-ил-ен-R3a, тиено[3,2-b]фуран-3,6-ил-ен-R3a или тиазоло[5,4-d]тиазол-2,5-ил-ен-R3a, каждый
 40 необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой C2-6 алкинилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой этинилен. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой C3-7 циклоалкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой циклогексил-ен,
 45

является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой тиено[3,2-*b*]тиен-2,6-илен, тиено[3,2-*b*]тиен-3,6-илен, пирроло[3,4-*c*]пиррол-1,4-илен, 4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-2,5-илен, 6Н-тиено[2,3-*b*]пиррол-3,6-илен, имидазо[2,1-*b*]оксазол-2,6-илен, имидазо[2,1-*b*]тиазол-2,6-илен или
 5 4Н-пирроло[3,2-*d*]тиазол-2,5-илен, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления Е представляют собой 3Н-пирролизинилен, 4Н-фуоро[3,2-*b*]пирролилен, фуоро[3,2-*b*]фуранилен, 1,4-дигидропирроло[3,2-*b*]пирролилен,
 10 5Н-пирроло[1,2-*c*]имидазолилен, 4Н-фуоро[3,2-*b*]пирролилен, 6Н-пирроло[1,2-*b*]пиразолилен, 5Н-пирроло[1,2-*a*]имидазолилен, тиено[3,2-*b*]фуранилен, 1Н-фуоро[3,2-*c*]пиразолилен, 1Н-тиено[3,2-*c*]пиразолилен, 1,4-дигидропирроло[3,2-*c*]пиразолилен, 1Н-имидазо[1,2-*a*]имидазолилен, пиразоло[5,1-*b*]оксазолилен, пиразоло[5,1-*b*]тиазолилен, 5Н-имидазо[1,2-*b*]пиразолилен, имидазо[1,2-*b*]изоксазолилен, имидазо[1,2-*b*]
 15 изотиазолилен, имидазо[1,5-*b*]изоксазолилен, имидазо[1,5-*b*]изотиазолилен, имидазо[5,1-*b*]оксазолилен, имидазо[5,1-*b*]тиазолилен, 1Н-имидазо[1,5-*a*]имидазолилен, 6Н-пирроло[3,2-*d*]изоксазолилен, 6Н-пирроло[3,2-*d*]изотиазолилен, пирроло[2,1-*b*][1,3,4]оксадиазолилен, пирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолилен, 1Н-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазолилен, 3Н-фуоро[2,3-*d*]имидазолилен, 3Н-тиено[2,3-*d*]имидазолилен, 3,4-
 20 дигидропирроло[2,3-*d*]имидазолилен, фуоро[3,2-*d*]тиазолилен, тиено[3,2-*d*]тиазолилен, 4Н-пирроло[3,2-*d*]тиазолилен, 4Н-пиразоло[3,4-*d*]изоксазолилен, 4Н-пиразоло[3,4-*d*]изотиазолилен, 1,4-дигидропиразоло[4,3-*c*]пиразолилен, изоксазоло[5,4-*d*]изоксазолилен, изотиазоло[5,4-*d*]изотиазолилен, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолилен, 1Н-имидазо[1,5-*a*]имидазолилен, имидазо[2,1-*b*]оксазолилен, имидазо[2,1-*b*]тиазолилен, 1Н-имидазо[1,2-
 25 *a*]имидазолилен, 1Н-имидазо[1,2-*a*]имидазолилен, тиено[3,2-*b*]фуранилен или тиазоло[5,4-*d*]тиазолилен, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой имидазо[2,1-*b*]тиазол-5,6-илен, 3Н-пирролизин-1,5-илен, 3Н-пирролизин-2,6-илен, 4Н-фуоро[3,2-*b*]пиррол-2,5-
 30 илен, 4Н-фуоро[3,2-*b*]пиррол-3,6-илен, фуоро[3,2-*b*]фуран-2,5-илен, фуоро[3,2-*b*]фуран-3,6-илен, 1,4-дигидропирроло[3,2-*b*]пиррол-2,5-илен, 1,4-дигидропирроло[3,2-*b*]пиррол-3,6-илен, 5Н-пирроло[1,2-*c*]имидазол-3,7-илен, 4Н-фуоро[3,2-*b*]пиррол-2,4-илен, 4Н-фуоро[3,2-*b*]пиррол-2,5-илен, 4Н-фуоро[3,2-*b*]пиррол-3,4-илен, 4Н-фуоро[3,2-*b*]пиррол-3,6-илен, 6Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-2,5-илен, 5Н-пирроло[1,2-*a*]имидазол-2,6-илен, 5Н-пирроло[1,2-
 35 *a*]имидазол-3,7-илен, тиено[3,2-*b*]фуран-2,5-илен, тиено[3,2-*b*]фуран-3,6-илен, 1Н-фуоро[3,2-*c*]пиразол-3,6-илен, 1Н-тиено[3,2-*c*]пиразол-3,6-илен, 1,4-дигидропирроло[3,2-*c*]пиразол-3,6-илен, 1Н-имидазо[1,2-*a*]имидазол-2,6-илен, пиразоло[5,1-*b*]оксазол-2,6-илен, пиразоло[5,1-*b*]оксазол-3,7-илен, пиразоло[5,1-*b*]тиазол-2,6-илен, пиразоло[5,1-*b*]тиазол-3,7-илен, 5Н-имидазо[1,2-*b*]пиразол-2,6-илен, 5Н-имидазо[1,2-*b*]пиразол-3,7-илен, имидазо
 40 [1,2-*b*]изоксазол-2,6-илен, имидазо[1,2-*b*]изоксазол-3,7-илен, имидазо[1,2-*b*]изотиазол-2,6-илен, имидазо[1,2-*b*]изотиазол-3,7-илен, имидазо[1,5-*b*]изоксазол-3,7-илен, имидазо[1,5-*b*]изотиазол-3,6-илен, имидазо[5,1-*b*]оксазол-3,7-илен, имидазо[5,1-*b*]тиазол-3,7-илен, 1Н-имидазо[1,5-*a*]имидазол-3,7-илен, 6Н-пирроло[3,2-*d*]изоксазол-3,6-илен, 6Н-пирроло[3,2-*d*]изотиазол-3,6-илен, пирроло[2,1-*b*][1,3,4]оксадиазол-2,6-илен, пирроло
 45 [2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2,6-илен, 1Н-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-1,5-илен, 1Н-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2,6-илен, 3Н-фуоро[2,3-*d*]имидазол-2,5-илен, 3Н-фуоро[2,3-*d*]имидазол-3,6-илен, 3Н-тиено[2,3-*d*]имидазол-2,5-илен, 3Н-тиено[2,3-*d*]имидазол-3,6-илен, 3,4-дигидропирроло[2,3-*d*]имидазол-2,5-илен, 3,4-дигидропирроло[2,3-*d*]имидазол-3,6-илен,

фууро[3,2-d]тиазол-2,5-илен, тиено[3,2-d]тиазол-2,5-илен, 4Н-пирроло[3,2-d]тиазол-2,5-илен, 4Н-пиразоло[3,4-d]изоксазол-3,6-илен, 4Н-пиразоло[3,4-d]изотиазол-3,6-илен, 1,4-дигидропиразоло[4,3-с]пиразол-1,4-илен, 1,4-дигидропиразоло[4,3-с]пиразол-3,6-илен, изоксазоло[5,4-d]изоксазол-3,6-илен, изотиазоло[5,4-d]изотиазол-3,6-илен, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-2,5-илен, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-2,6-илен, 6Н-пирроло[3,2-d]изоксазол-3,6-илен, 1Н-имидазо[1,5-а]имидазол-1,5-илен, имидазо[2,1-b]оксазол-2,5-илен, имидазо[2,1-b]тиазол-2,5-илен, 1Н-имидазо[1,2-а]имидазол-2,5-илен, 1Н-имидазо[1,2-а]имидазол-1,5-илен, тиено[3,2-b]фуран-3,6-илен или тиазоло[5,4-d]тиазол-2,5-илен, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе.

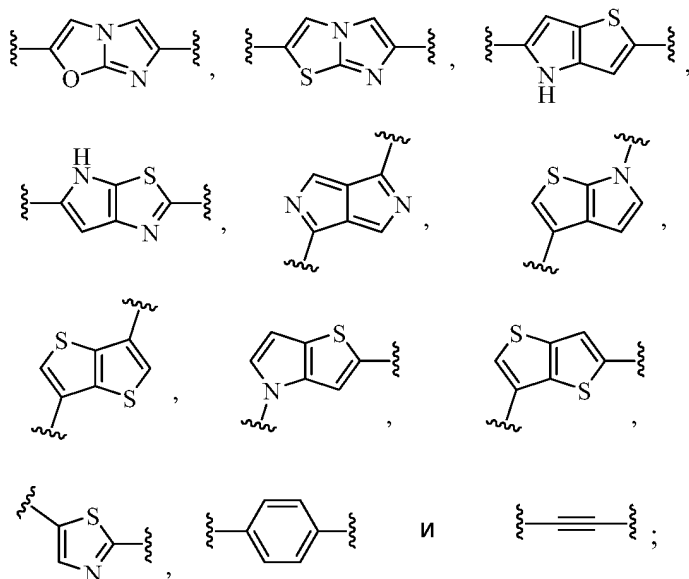
В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой 3Н-пирролизинилен-R3а, 4Н-фууро[3,2-b]пирролилен-R3а, фууро[3,2-b]фуранилен-R3а, 1,4-дигидропирроло[3,2-b]пирролилен-R3а, 5Н-пирроло[1,2-с]имидазолилен-R3а, 4Н-фууро[3,2-b]пирролилен-R3а, 6Н-пирроло[1,2-b]пиразолилен-R3а, 5Н-пирроло[1,2-а]имидазолилен-R3а, тиено[3,2-b]фуранилен-R3а, 1Н-фууро[3,2-с]пиразолилен-R3а, 1Н-тиено[3,2-с]пиразолилен-R3а, 1,4-дигидропирроло[3,2-с]пиразолилен-R3а, 1Н-имидазо[1,2-а]имидазолилен-R3а, пиразоло[5,1-b]оксазолилен-R3а, пиразоло[5,1-b]тиазолилен-R3а, 5Н-имидазо[1,2-b]пиразолилен-R3а, имидазо[1,2-b]изоксазолилен-R3а, имидазо[1,2-b]изотиазолилен-R3а, имидазо[1,5-b]изоксазолилен-R3а, имидазо[1,5-b]изотиазолилен-R3а, имидазо[5,1-b]оксазолилен-R3а, имидазо[5,1-b]тиазолилен-R3а, 1Н-имидазо[1,5-а]имидазолилен-R3а, 6Н-пирроло[3,2-d]изоксазолилен-R3а, 6Н-пирроло[3,2-d]изотиазолилен-R3а, пирроло[2,1-b][1,3,4]оксадиазолилен-R3а, пирроло[2,1-b][1,3,4]тиадиазолилен-R3а, 1Н-пирроло[1,2-b][1,2,4]триазолилен-R3а, 3Н-фууро[2,3-d]имидазолилен-R3а, 3Н-тиено[2,3-d]имидазолилен-R3а, 3,4-дигидропирроло[2,3-d]имидазолилен-R3а, фууро[3,2-d]тиазолилен-R3а, тиено[3,2-d]тиазолилен-R3а, 4Н-пирроло[3,2-d]тиазолилен-R3а, 4Н-пиразоло[3,4-d]изоксазолилен-R3а, 4Н-пиразоло[3,4-d]изотиазолилен-R3а, 1,4-дигидропиразоло[4,3-с]пиразолилен-R3а, изоксазоло[5,4-d]изоксазолилен-R3а, изотиазоло[5,4-d]изотиазолилен-R3а, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолилен-R3а, 1Н-имидазо[1,5-а]имидазолилен-R3а, имидазо[2,1-b]оксазолилен-R3а, имидазо[2,1-b]тиазолилен-R3а, 1Н-имидазо[1,2-а]имидазолилен-R3а, 1Н-имидазо[1,2-а]имидазолилен-R3а, тиено[3,2-b]фуранилен-R3а или тиазоло[5,4-d]тиазолилен-R3а, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой имидазо[2,1-b]тиазол-5,6-илен-R3а, 3Н-пирролизин-1,5-илен-R3а, 3Н-пирролизин-2,6-илен-R3а, 4Н-фууро[3,2-b]пиррол-2,5-илен-R3а, 4Н-фууро[3,2-b]пиррол-3,6-илен-R3а, фууро[3,2-b]фуран-2,5-илен-R3а, фууро[3,2-b]фуран-3,6-илен-R3а, 1,4-дигидропирроло[3,2-b]пиррол-2,5-илен-R3а, 1,4-дигидропирроло[3,2-b]пиррол-3,6-илен-R3а, 5Н-пирроло[1,2-с]имидазол-3,7-илен-R3а, 4Н-фууро[3,2-b]пиррол-2,4-илен-R3а, 4Н-фууро[3,2-b]пиррол-2,5-илен-R3а, 4Н-фууро[3,2-b]пиррол-3,4-илен-R3а, 4Н-фууро[3,2-b]пиррол-3,6-илен-R3а, 6Н-пирроло[1,2-b]пиразол-2,5-илен-R3а, 5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2,6-илен-R3а, 5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3,7-илен-R3а, тиено[3,2-b]фуран-2,5-илен-R3а, тиено[3,2-b]фуран-3,6-илен-R3а, 1Н-фууро[3,2-с]пиразол-3,6-илен-R3а, 1Н-тиено[3,2-с]пиразол-3,6-илен-R3а, 1,4-дигидропирроло[3,2-с]пиразол-3,6-илен-R3а, 1Н-имидазо[1,2-а]имидазол-2,6-илен-R3а, пиразоло[5,1-b]оксазол-2,6-илен-R3а, пиразоло[5,1-b]оксазол-3,7-илен-R3а, пиразоло[5,1-b]тиазол-2,6-илен-R3а, пиразоло[5,1-b]тиазол-3,7-илен-R3а, 5Н-имидазо[1,2-b]пиразол-2,6-илен-R3а, 5Н-имидазо[1,2-b]пиразол-3,7-илен-R3а, имидазо[1,2-b]изоксазол-2,6-илен-R3а, имидазо[1,2-b]изоксазол-3,7-илен-R3а, имидазо[1,2-b]изотиазол-2,6-илен-

R3а, имидазо[1,2-*b*]изотиазол-3,7-илен-R3а, имидазо[1,5-*b*]изоксазол-3,7-илен-R3а, имидазо[1,5-*b*]изотиазол-3,6-илен-R3а, имидазо[5,1-*b*]оксазол-3,7-илен-R3а, имидазо[5,1-*b*]тиазол-3,7-илен-R3а, 1Н-имидазо[1,5-*a*]имидазол-3,7-илен-R3а, 6Н-пирроло[3,2-*d*]изоксазол-3,6-илен-R3а, 6Н-пирроло[3,2-*d*]изотиазол-3,6-илен-R3а, пирроло[2,1-*b*][1,3,4]оксадиазол-2,6-илен-R3а, пирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2,6-илен-R3а, 1Н-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-1,5-илен-R3а, 1Н-пирроло[1,2-*b*][1,2,4]триазол-2,6-илен-R3а, 3Н-фууро[2,3-*d*]имидазол-2,5-илен-R3а, 3Н-фууро[2,3-*d*]имидазол-3,6-илен-R3а, 3Н-тиено[2,3-*d*]имидазол-2,5-илен-R3а, 3Н-тиено[2,3-*d*]имидазол-3,6-илен-R3а, 3,4-дигидропирроло[2,3-*d*]имидазол-2,5-илен-R3а, 3,4-дигидропирроло[2,3-*d*]имидазол-3,6-илен-R3а, фууро[3,2-*d*]тиазол-2,5-илен-R3а, тиено[3,2-*d*]тиазол-2,5-илен-R3а, 4Н-пирроло[3,2-*d*]тиазол-2,5-илен-R3а, 4Н-пиразоло[3,4-*d*]изоксазол-3,6-илен-R3а, 4Н-пиразоло[3,4-*d*]изотиазол-3,6-илен-R3а, 1,4-дигидропиразоло[4,3-*c*]пиразол-1,4-илен-R3а, 1,4-дигидропиразоло[4,3-*c*]пиразол-3,6-илен-R3а, изоксазоло[5,4-*d*]изоксазол-3,6-илен-R3а, изотиазоло[5,4-*d*]изотиазол-3,6-илен-R3а, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2,5-илен-R3а, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2,6-илен-R3а, 6Н-пирроло[3,2-*d*]изоксазол-3,6-илен-R3а, 1Н-имидазо[1,5-*a*]имидазол-1,5-илен-R3а, имидазо[2,1-*b*]оксазол-2,5-илен-R3а, имидазо[2,1-*b*]тиазол-2,5-илен-R3а, 1Н-имидазо[1,2-*a*]имидазол-2,5-илен-R3а, 1Н-имидазо[1,2-*a*]имидазол-1,5-илен-R3а, тиено[3,2-*b*]фуран-3,6-илен-R3а или тиазоло[5,4-*d*]тиазол-2,5-илен-R3а, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3 является

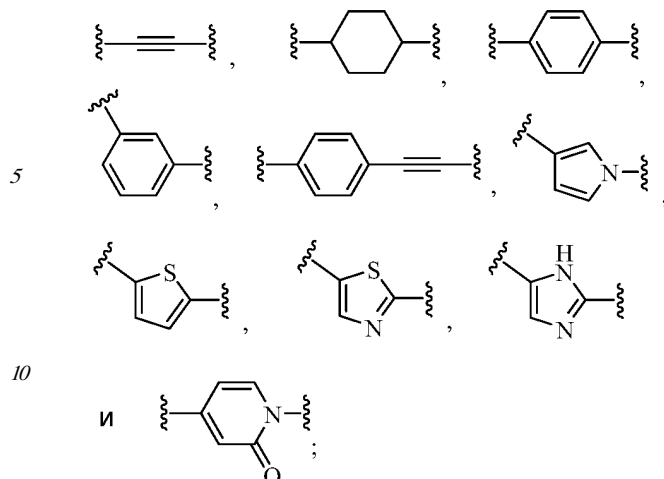
таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления Е выбран из:



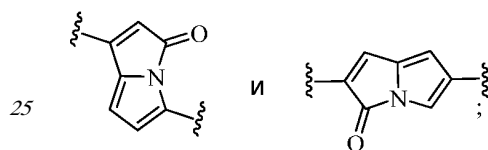
где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R3 представляет собой независимо хлор, фтор, нитро, amino, метил, трифторметил, фенил или метокси.

В конкретных вариантах осуществления Е выбран из:



где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R3 представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, гидрокси, amino, метил, трифторметил, циклогексил, фенил, метокси или метоксикарбонил.

20 В конкретных вариантах осуществления E или двухвалентная группа $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ \diagdown & \diagup & \diagdown \\ V^2 & X^1 & U^1 \end{matrix}$ выбрана из:

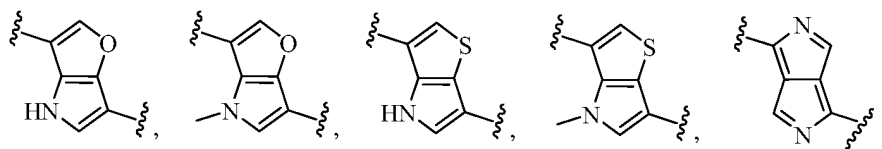


где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R3 представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, гидрокси, amino, метил, трифторметил, циклогексил, фенил, метокси или метоксикарбонил.

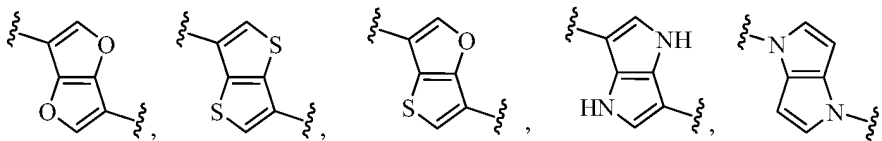
35 В конкретных вариантах осуществления E или двухвалентная группа $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ \diagdown & \diagup & \diagdown \\ V^2 & X^1 & U^1 \end{matrix}$ выбрана из:

40

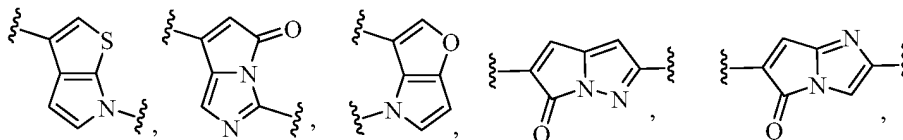
45



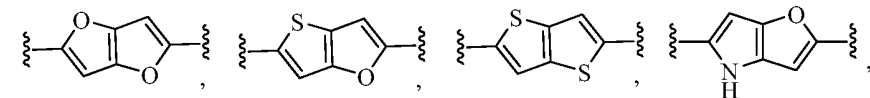
5



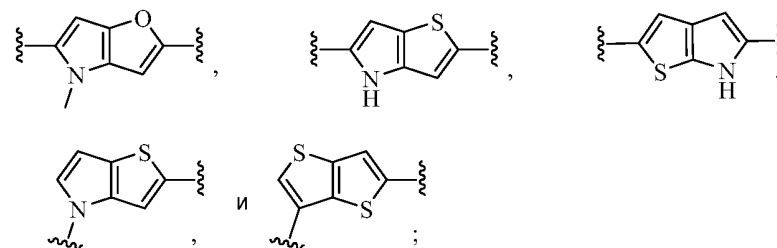
10



15



20



25

где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R3 представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, гидроксид, амино, метил, трифторметил, циклогексил, фенил, метокси или метоксикарбонил.

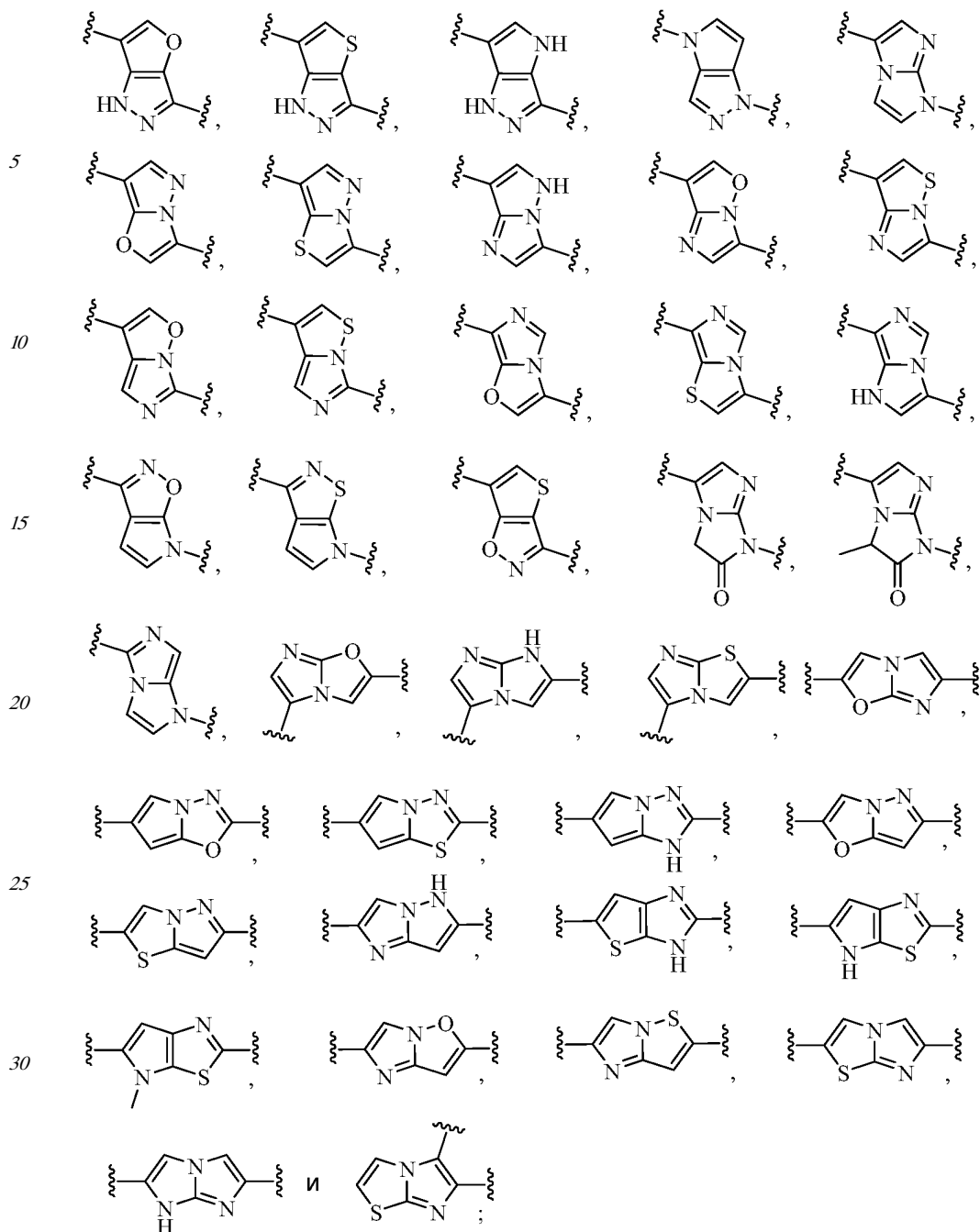
30

В конкретных вариантах осуществления E или двухвалентная группа $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ V^2 & O & O & V^1 \\ U^2 & X^1 & U^1 \end{matrix}$ выбрана из:

35

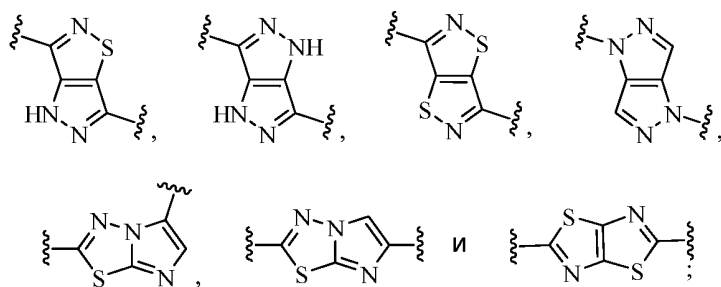
40

45



где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R3 представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, гидрокси, amino, метил, трифторметил, циклогексил, фенил, метокси или метоксикарбонил.

В конкретных вариантах осуществления E или двухвалентная группа $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ \diagdown & & / \\ V^2 & O & O & V^1 \\ / & & \diagdown \\ U^2 & X^1 & U^1 \end{matrix}$ выбрана из:



где каждая двухвалентная группа необязательно замещена одной, двумя, тремя или четырьмя, в одном из вариантов осуществления одной или двумя группами R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления каждый R3 представляет собой независимо оксо, хлор, фтор, нитро, гидроксид, амино, метил, трифторметил, циклогексил, фенил, метокси или метоксикарбонил.

В конкретных вариантах осуществления E представляет собой C2-6 алкинилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой этинилен-R3a, где R3a является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой фенилэтинил. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой C3-7 циклоалкилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой циклогексилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой C6-14 арилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой моноциклический арилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой фенилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой фенил или аминофенил. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой 4-аминофенил. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой бициклический арилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой C2-6 алкинилен-C6-14 арилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой этинилен-C6-14 арилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой этинилен-фенилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления E представляет собой этинилен-1,4-фенилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой гетероарилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой моноциклический гетероарилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой 5-членный гетероарилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой фуранилен-R3a, изотиазолилен-R3a, изоксазолилен-R3a, имидазолилен-R3a, тиенилен-R3a или тиазолилен-R3a, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой тиазол-2,5-илен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой 6-членный гетероарилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой бициклический гетероарилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой 5,5-конденсированный гетероарилен-R3a, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями R3a, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой тиено[3,2-b]тиенилен-R3a, пирроло[3,4-с]пирролилен-R3a, 4Н-тиено[3,2-b]пирролилен-R3a, 6Н-тиено[2,3-b]пирролилен-R3a, имидазо[2,1-b]оксазолилен-R3a, имидазо[2,1-b]тиазолилен-R3a или 4Н-пирроло[3,2-d]тиазолилен-R3a, каждый необязательно замещен одним или несколькими дополнительными заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой тиено[3,2-b]тиенил, пирроло[3,4-с]пирролил, 4Н-тиено[3,2-b]пирролил, 6Н-тиено[2,3-b]пирролил, имидазо[2,1-b]оксазолил, имидазо[2,1-b]тиазолил или 4Н-пирроло[3,2-d]тиазолил, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Е представляет собой тиено[3,2-b]тиен-3,6-илен-R3a, пирроло[3,4-с]пиррол-1,4-илен-R3a, 4Н-тиено[3,2-b]пиррол-2,5-илен-R3a, 6Н-тиено[2,3-b]пиррол-3,6-илен-R3a, имидазо[2,1-b]оксазол-2,6-илен-R3a, имидазо[2,1-b]тиазол-2,6-илен-R3a или 4Н-пирроло[3,2-d]тиазол-2,5-илен-R3a, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями R3, где R3a и R3, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой связь. В конкретных вариантах осуществления L1 не представляет собой связь. В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой C1-6 алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой C2-6 алкенилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой C2-6 алкинилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В

определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой -NR1a-, где R1a является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой -NR1aC(O)NR1c-, где R1a и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

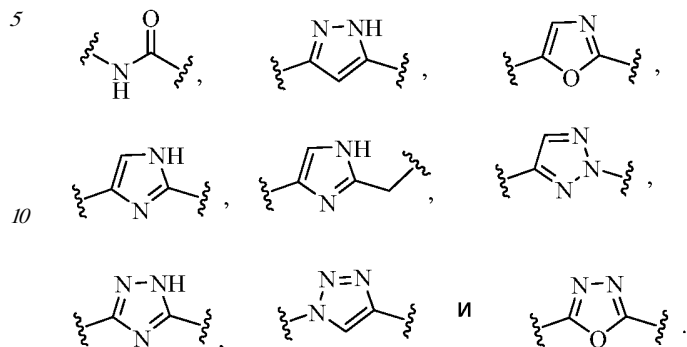
5 В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой -NR1aC(=NR1b)NR1c-, где R1a, R1b и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой -NR1aS(O)NR1c-, где R1a и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В
10 конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой -NR1aS(O)2NR1c-, где R1a и R1c, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой -S-. В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой -S(O)-. В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой -S(O)2-. В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой -S(O)NR1a-, где R1a является таким, как определено в настоящем
15 документе. В конкретных вариантах осуществления L1 представляет собой -S(O)2NR1a-, где R1a является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления арилен и ариленовая группа C6-14 арилен-гетероарилена в L1 не представляют собой 5,6- или 6,6-конденсированный арилен. В конкретных вариантах осуществления гетероарилена и гетероариленовая группа C6-14
20 арилен-гетероарилена, гетероарилена-C1-6 алкилена, гетероарилена-C2-6 алкинилена и гетероарилена-C2-6 алкинилена в L1 не представляют собой 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилена.

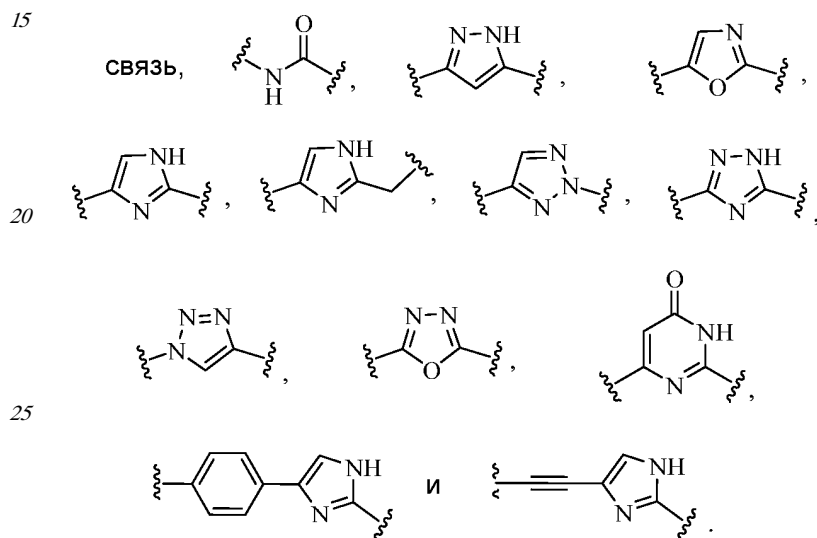
В конкретных вариантах осуществления L2 представляет собой связь. В конкретных вариантах осуществления L2 не представляет собой связь. В конкретных вариантах
25 осуществления L2 представляет собой C1-6 алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления L2 представляет собой C2-6 алкинилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления L2 представляет собой C2-6 алкинилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В
30 конкретных вариантах осуществления L2 представляет собой C3-7 циклоалкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления L2 представляет собой C6-14 арилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления L2 представляет собой C6-14 арилен-гетероарилена, необязательно
35 замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления L2 представляет собой фенил-гетероарилена, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления L2 представляет собой фенил-имидазолилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления L2 представляет
40 собой гетероарилена, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления L2 представляет собой пяти- или шести-членный гетероарилена, каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления L2 представляет собой пиразолилен, имидазолилен или триазилилен, каждый необязательно замещен одним
45 или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления L2 не представляет собой тиазолилен. В конкретных вариантах осуществления L2 представляет собой пиразолилен, оксазолилен, имидазолилен, 1,3,4-оксадиазолилен, 1,2,3-триазилилен или 1,2,4-триазилилен, каждый необязательно замещен одним или несколькими

арилен-гетероарилена, гетероарилен-С1-6 алкилена, гетероарилен-С2-6 алкенилена и гетероарилен-С2-6 алкинилена в L2 не представляют собой 5,6- или 6,6-конденсированный гетероарилен.

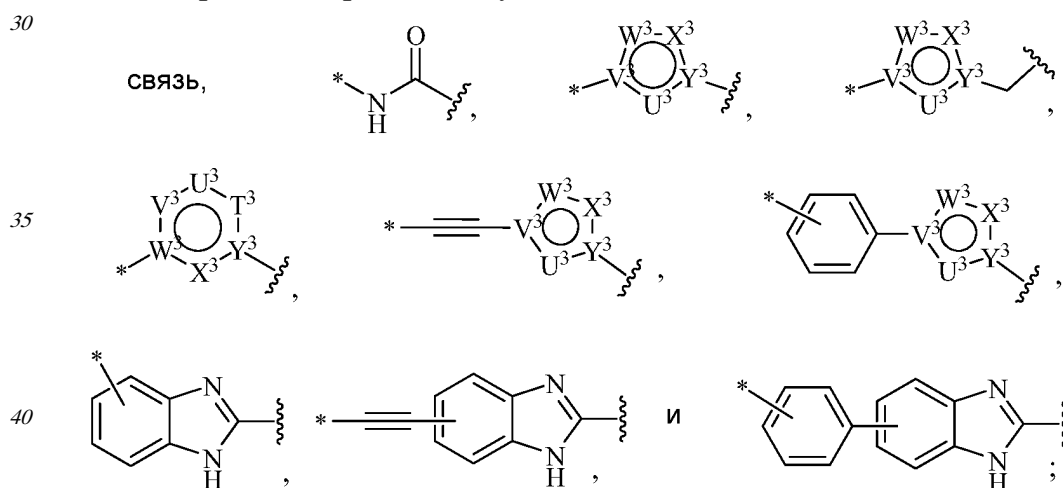
В конкретных вариантах осуществления L1 и L2, каждый независимо, выбраны из:



В конкретных вариантах осуществления L1 и L2, каждый независимо, выбраны из:

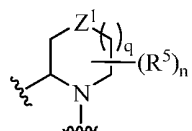
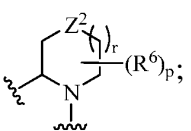


В конкретных вариантах осуществления L1 и L2, каждый независимо, выбраны из:



где каждая группа необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя R3; звездочка (*) в каждой группе обозначает точку присоединения, через которую группа

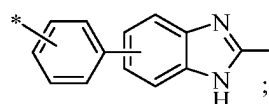
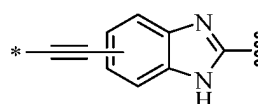
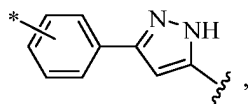
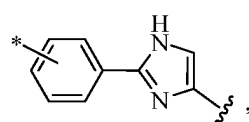
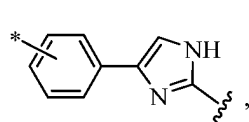
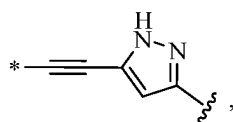
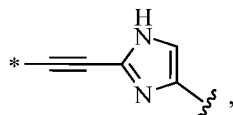
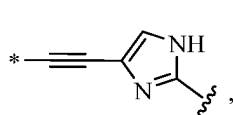
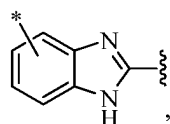
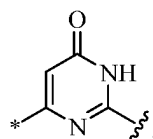
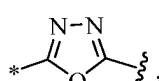
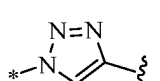
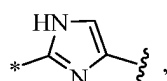
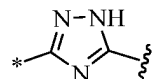
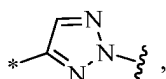
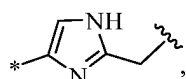
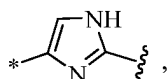
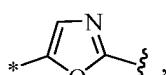
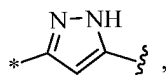
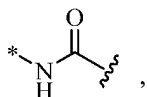
связана с U1, U2, V1, V2, W1 или W2 в $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ \diagdown & & / \\ U^2 & - & X^1 \\ \diagup & & \diagdown \\ U^1 & & \end{matrix}$; и () в каждой группе обозначает точку

присоединения, через которую группа связана с  или ; и где

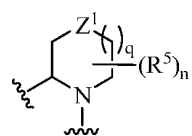
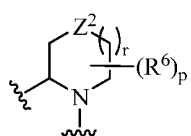
ТЗ представляет собой связь, С, N, O, S, CR3а или NR3а; U3, V3, W3 и X3 представляют собой, каждый независимо, С, N, O, S, CR3а или NR3а; и Y3 представляет собой С или N; где каждый R3а и R3 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления L1 и L2, каждый независимо, выбраны из:

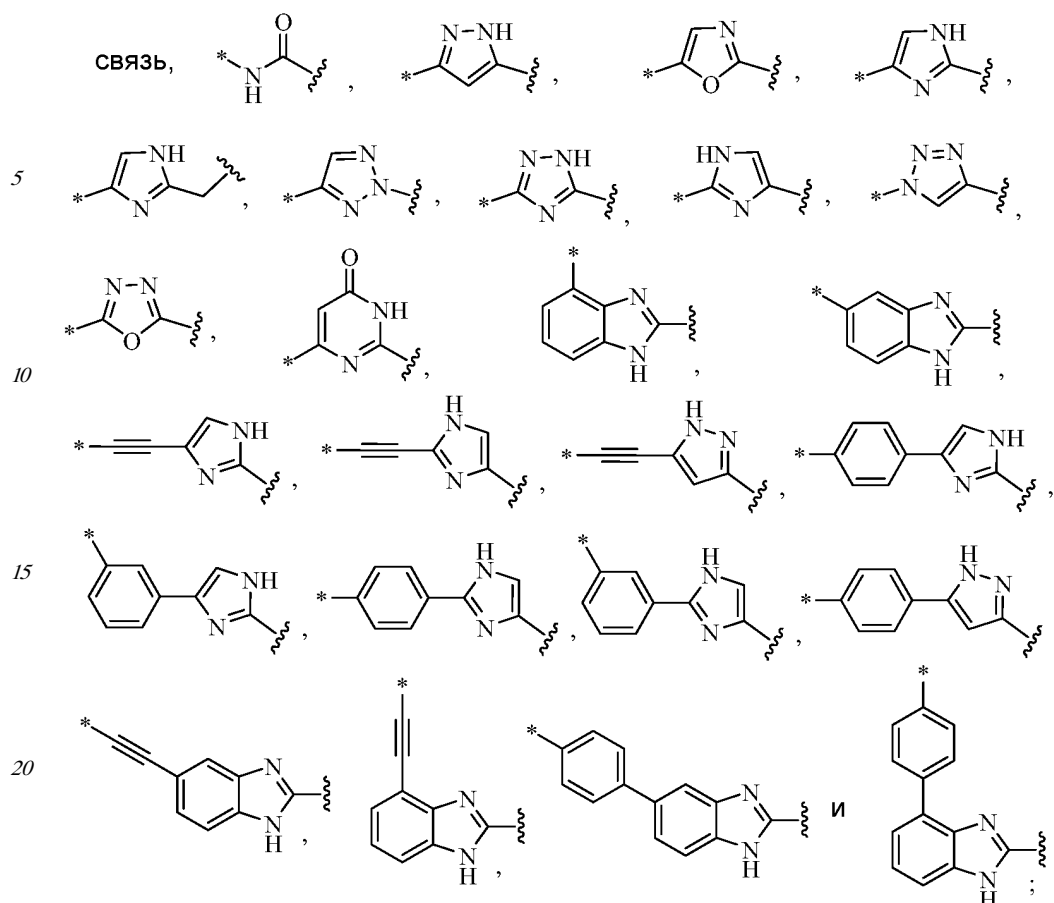
связь,



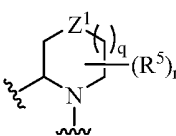
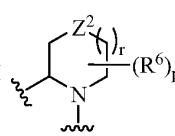
где каждая группа необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя R3; звездочка (*) в каждой группе обозначает точку присоединения, через которую группа связана с U1, U2, V1, V2, W1 или W2 в $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ \diagdown & & / \\ O^1 & & O^1 \\ / & & \diagdown \\ U^2 & & X^1 & & U^1 \end{matrix}$; и () в каждой группе обозначает точку

присоединения, через которую группа связана с  или ; где каждый R3 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления L1 и L2, каждый независимо, выбраны из:



где каждая группа необязательно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя R3; звездочка (*) в каждой группе обозначает точку присоединения, через которую группа связана с U1, U2, V1, V2, W1 или W2 в $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ U^2 & X^1 & U^1 \end{matrix}$ и () в каждой группе обозначает точку

присоединения, через которую группа связана с  $(R^5)_n$ или  $(R^6)_p$; где

каждый R3 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления T3 представляет собой связь. В конкретных вариантах осуществления T3 представляет собой C. В конкретных вариантах осуществления T3 представляет собой N. В конкретных вариантах осуществления T3 представляет собой O. В конкретных вариантах осуществления T3 представляет собой S. В конкретных вариантах осуществления T3 представляет собой CR3a, где R3a является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления T3 представляет собой CH. В конкретных вариантах осуществления T3 представляет собой NR3a, где R3a является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления T3 представляет собой NH.

В конкретных вариантах осуществления U1 представляет собой C. В конкретных вариантах осуществления U1 представляет собой N. В конкретных вариантах осуществления U1 представляет собой O. В конкретных вариантах осуществления U1 представляет собой S. В конкретных вариантах осуществления U1 представляет собой CR3a, где R3a является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления U1 представляет собой CH. В конкретных вариантах осуществления U1 представляет собой NR3a, где R3a является таким, как определено

Z1 представляет собой -N(C(O)R1a)-, где R1a является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Z1 представляет собой -N(C(O)C1-6 алкил)-. В конкретных вариантах осуществления Z1 представляет собой -N(C(O)CH3)-.

В конкретных вариантах осуществления Z2 представляет собой связь. В конкретных вариантах осуществления Z2 представляет собой -O-. В конкретных вариантах осуществления Z2 представляет собой -S-. В конкретных вариантах осуществления Z2 представляет собой -S(O)-. В конкретных вариантах осуществления Z2 представляет собой -S(O₂)-. В конкретных вариантах осуществления Z2 представляет собой -N(R₇)-, где R₇ является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Z2 представляет собой -NH-. В конкретных вариантах осуществления Z2 представляет собой -N(C(O)R_{1a})-, где R_{1a} является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления Z2 представляет собой -N(C(O)C₁₋₆ алкил)-. В конкретных вариантах осуществления Z2 представляет собой -N(C(O)CH₃)-.

В конкретных вариантах осуществления m равно 0. В конкретных вариантах осуществления m равно 1. В конкретных вариантах осуществления m равно 2. В конкретных вариантах осуществления m равно 3. В конкретных вариантах осуществления m равно 4.

20 В конкретных вариантах осуществления n равно 0. В конкретных вариантах осуществления n равно 1. В конкретных вариантах осуществления n равно 2. В конкретных вариантах осуществления n равно 3. В конкретных вариантах осуществления n равно 4. В конкретных вариантах осуществления n равно 5. В конкретных вариантах осуществления n равно 6. В конкретных вариантах осуществления n равно 7.

25 В конкретных вариантах осуществления r равно 0. В конкретных вариантах осуществления r равно 1. В конкретных вариантах осуществления r равно 2. В конкретных вариантах осуществления r равно 3. В конкретных вариантах осуществления r равно 4. В конкретных вариантах осуществления r равно 5. В конкретных вариантах осуществления r равно 6. В конкретных вариантах осуществления r равно 7.

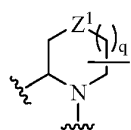
30 В конкретных вариантах осуществления q равно 1. В конкретных вариантах осуществления q равно 2. В конкретных вариантах осуществления q равно 3. В конкретных вариантах осуществления q равно 4. В конкретных вариантах осуществления q представляет собой целое число, равное 2, 3 или 4.

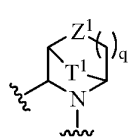
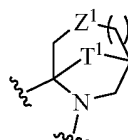
В конкретных вариантах осуществления r равно 1. В конкретных вариантах осуществления r равно 2. В конкретных вариантах осуществления r равно 3. В конкретных вариантах осуществления r равно 4. В конкретных вариантах осуществления r представляет собой целое число, равное 2, 3 или 4.

В конкретных вариантах осуществления s равно 0 и t равно 1. В конкретных вариантах осуществления s равно 1 и t равно 0. В конкретных вариантах осуществления s и t равны, 40 оба, 1. В конкретных вариантах осуществления s равно 2 и t равно 1. В конкретных вариантах осуществления s равно 2 и t равно 0.

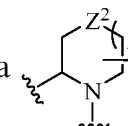
В конкретных вариантах осуществления α равно 1. В конкретных вариантах осуществления α равно 2.

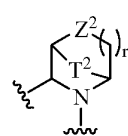
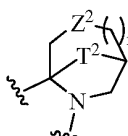
45 В конкретных вариантах осуществления группа  имеет структуру,



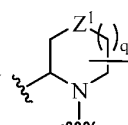
соответствующую:  или , где Z1 и q, каждый, являются такими, как

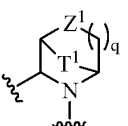
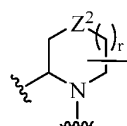
определено в настоящем документе; и каждый T1 представляет собой независимо связь, -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилен, C1-6 гетероалкилен, C2-6 алкенилен или C2-6 гетероалкенилен, где R7 является таким, как определено в настоящем документе.

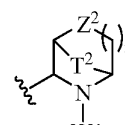
В конкретных вариантах осуществления группа  (R⁶)_p имеет структуру,

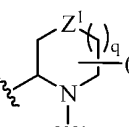
соответствующую:  или , где Z2 и r, каждый, являются такими, как

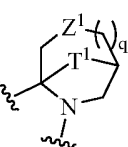
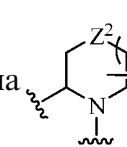
определено в настоящем документе; и каждый T2 представляет собой независимо связь, -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилен, C1-6 гетероалкилен, C2-6 алкенилен или C2-6 гетероалкенилен, где R7 является таким, как определено в настоящем документе.

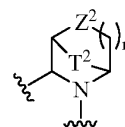
В одном из вариантов осуществления группа  (R⁵)_n имеет структуру,

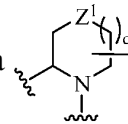
соответствующую  и группа  (R⁶)_p имеет структуру, соответствующую

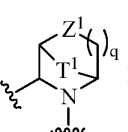
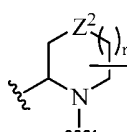
; где T1, T2 Z1, Z2, q и r, каждый, являются такими, как определено в настоящем документе.

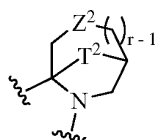
В другом варианте осуществления группа  (R⁵)_n имеет структуру,

соответствующую  и группа  (R⁶)_p имеет структуру, соответствующую

; где T1, T2 Z1, Z2, q и r, каждый, являются такими, как определено в настоящем

документе. В еще одном варианте осуществления группа  (R⁵)_n имеет структуру,

соответствующую  и группа  (R⁶)_p имеет структуру, соответствующую

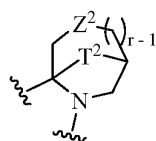


; где T1, T2 Z1, Z2, q и r, каждый, являются такими, как определено в

настоящем документе.

В другом варианте осуществления группа имеет структуру,

соответствующую и группа имеет структуру, соответствующую



; где T1, T2 Z1, Z2, q и r, каждый, являются такими, как определено в

настоящем документе.

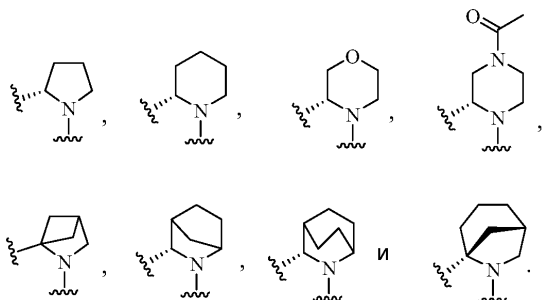
В конкретных вариантах осуществления T1 представляет собой связь. В конкретных вариантах осуществления T1 представляет собой -O-. В конкретных вариантах осуществления T1 представляет собой -NR7-, где R7 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления T1 представляет собой -S-. В конкретных вариантах осуществления T1 представляет собой C1-6 алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления T1 представляет собой метилен или этилен. В конкретных вариантах осуществления T1 представляет собой C1-6 гетероалкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления T1 представляет собой C2-6 алкенилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления T1 представляет собой C2-6 гетероалкенилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления каждый T1 представляет собой независимо -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилен, C1-6 гетероалкилен, C2-6 алкенилен или C2-6 гетероалкенилен, где R7 является таким, как определено в настоящем документе.

В конкретных вариантах осуществления T2 представляет собой связь. В конкретных вариантах осуществления T2 представляет собой -O-. В конкретных вариантах осуществления T2 представляет собой -NR7-, где R7 является таким, как определено в настоящем документе. В конкретных вариантах осуществления T2 представляет собой -S-. В конкретных вариантах осуществления T2 представляет собой C1-6 алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления T2 представляет собой метилен или этилен. В конкретных вариантах осуществления T2 представляет собой C1-6 гетероалкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления T2 представляет собой C2-6 алкенилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления T2 представляет собой C2-6 гетероалкенилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В конкретных вариантах осуществления каждый T2 представляет собой независимо -O-, -NR7-, -S-, C1-6 алкилен, C1-6 гетероалкилен, C2-6 алкенилен или C2-6 гетероалкенилен, где R7 является таким, как определено в настоящем

документе.

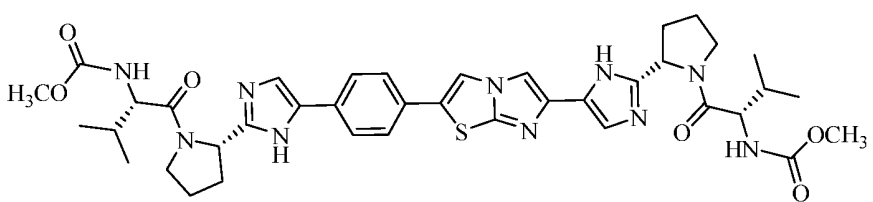
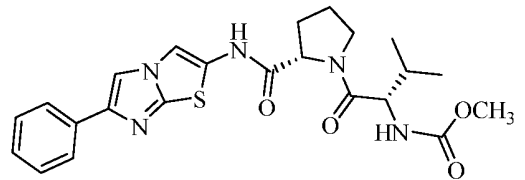
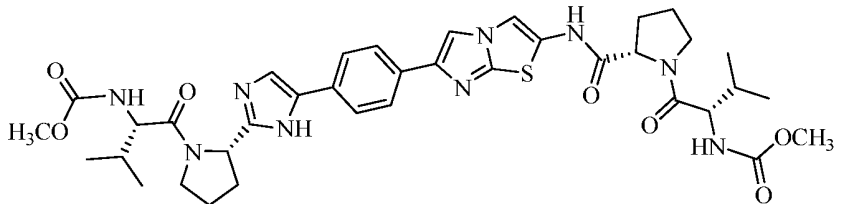
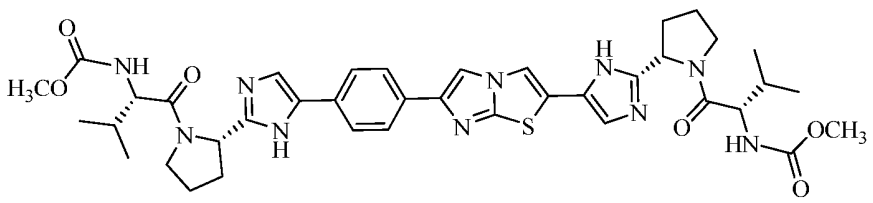
В конкретных вариантах осуществления группы $\text{---}(\text{CH}_2)_q\text{---}(\text{R}^5)_n$ и $\text{---}(\text{CH}_2)_r\text{---}(\text{R}^6)_p$, каждый

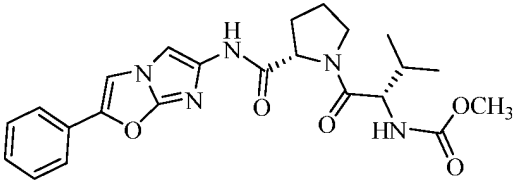
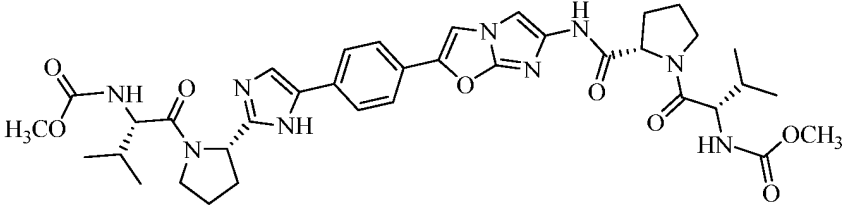
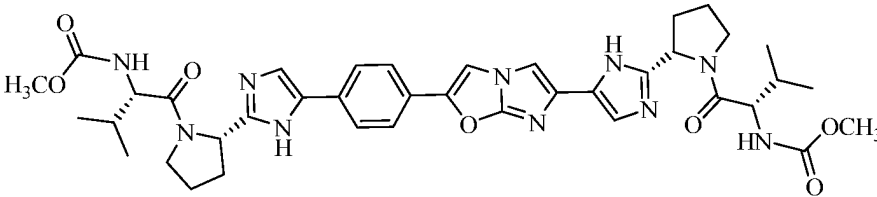
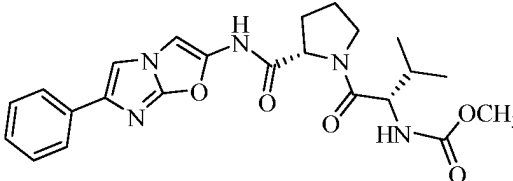
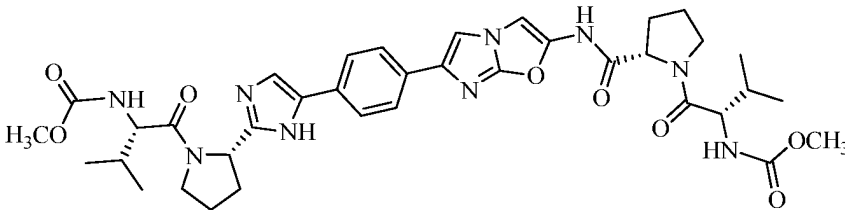
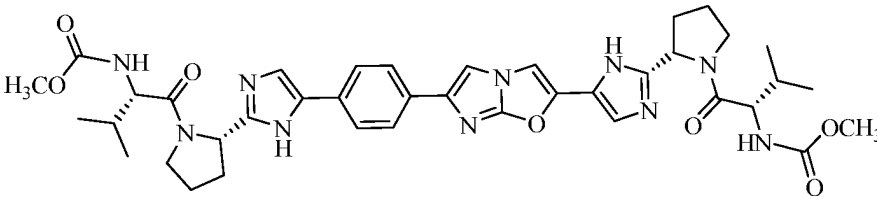
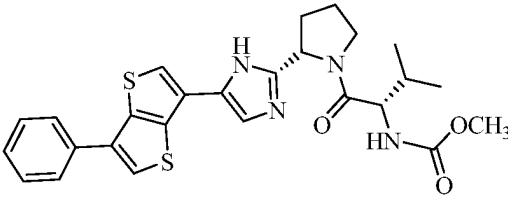
независимо, выбраны из:



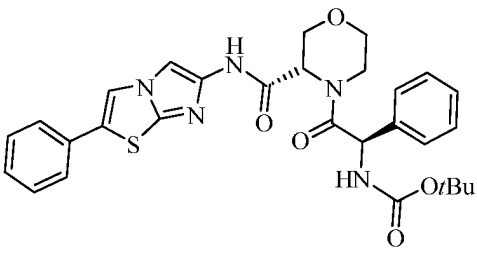
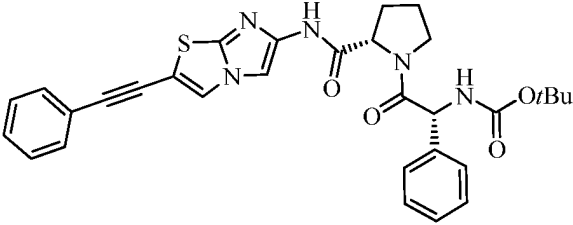
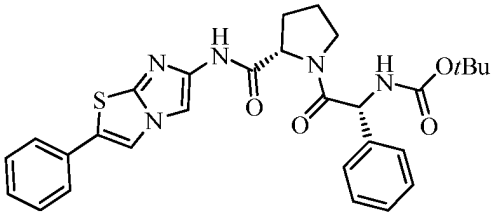
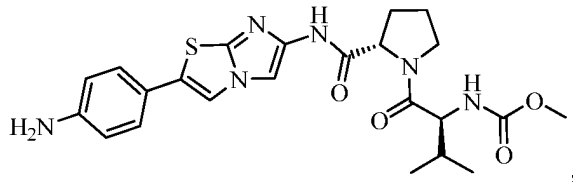
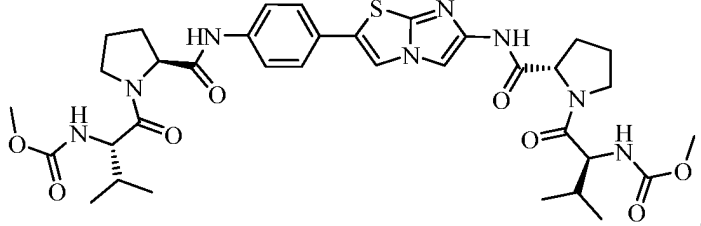
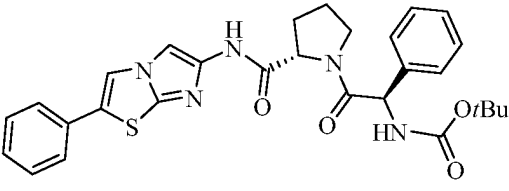
В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:

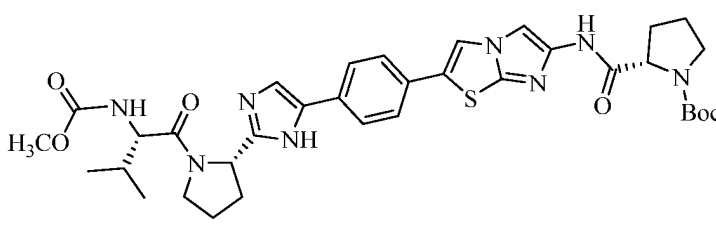
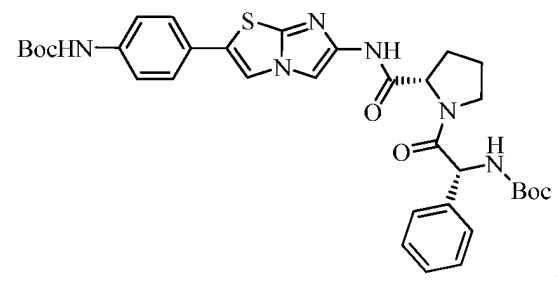
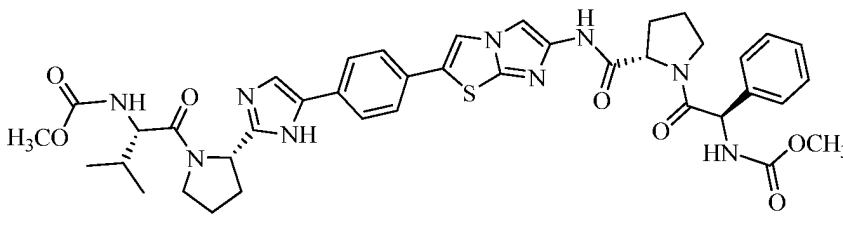
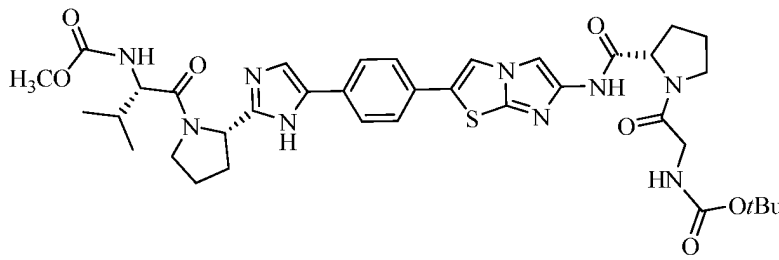
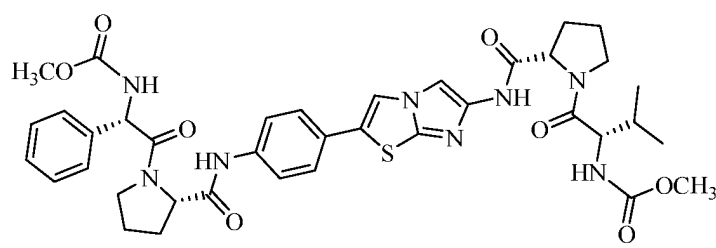
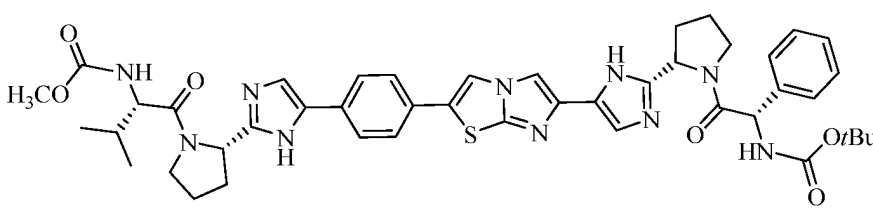
A1	
A2	
A3	

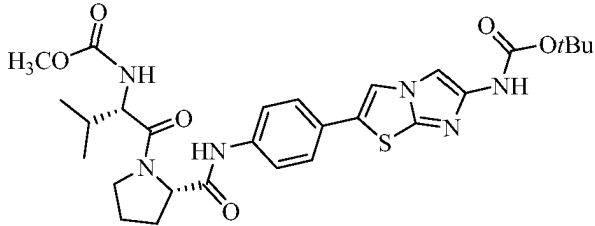
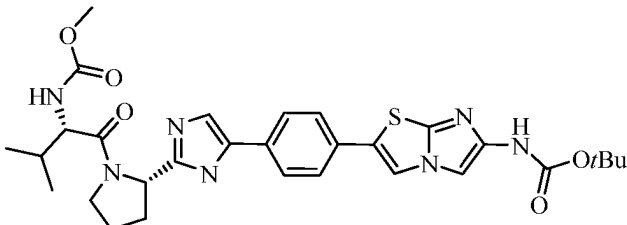
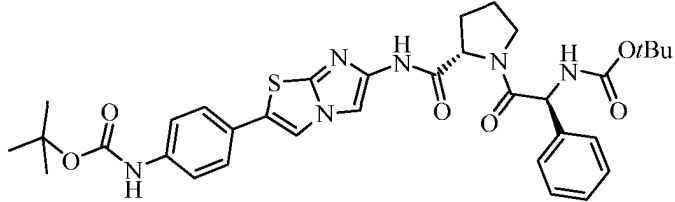
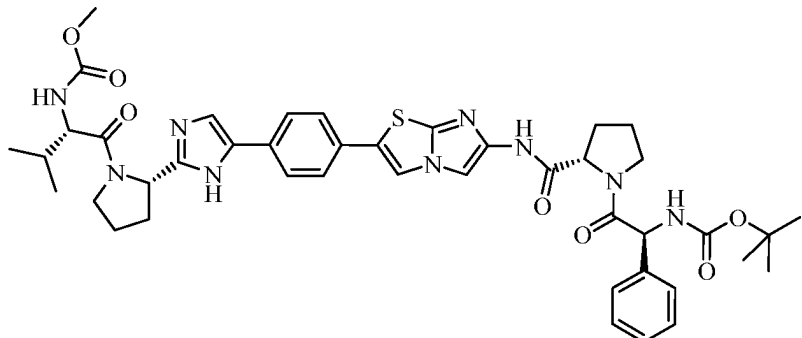
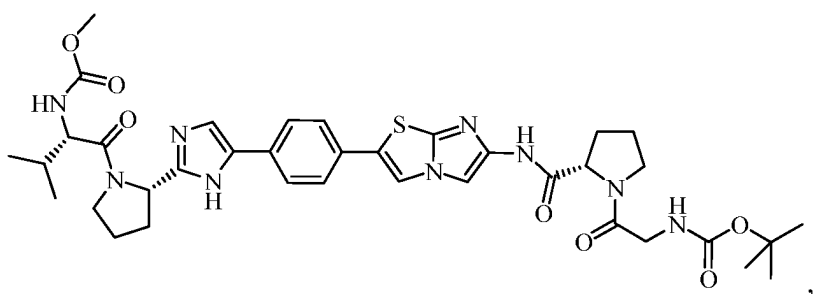
5	A4	
10	A5	
15	A6	
20	A7	

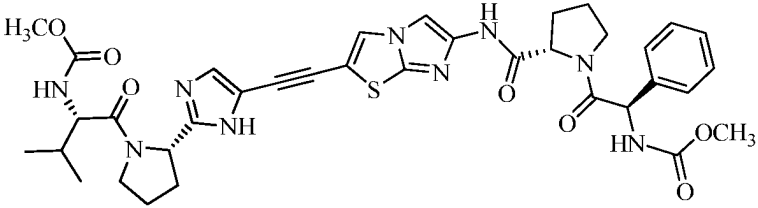
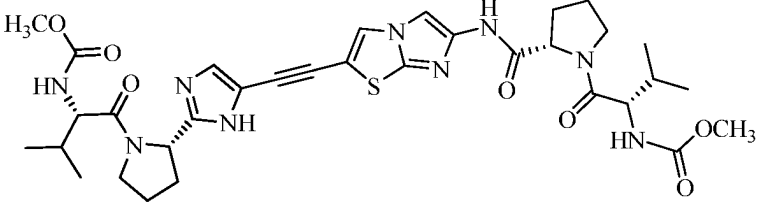
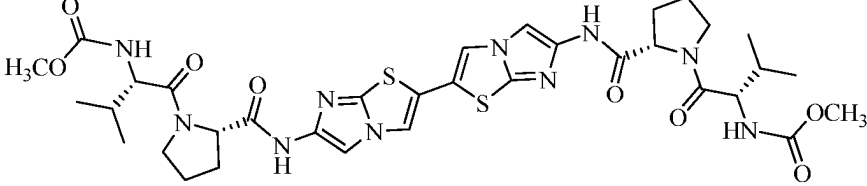
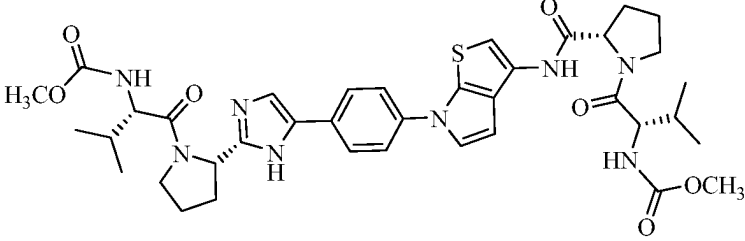
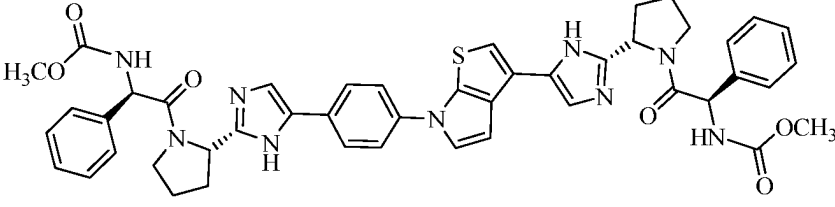
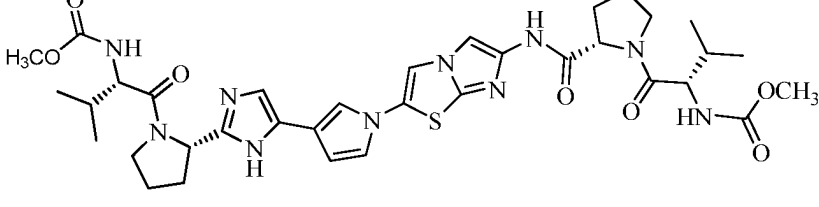
5	A8	
10	A9	
15	A10	
20	A11	
25	A12	
30	A13	
35	A14	
40		
45		

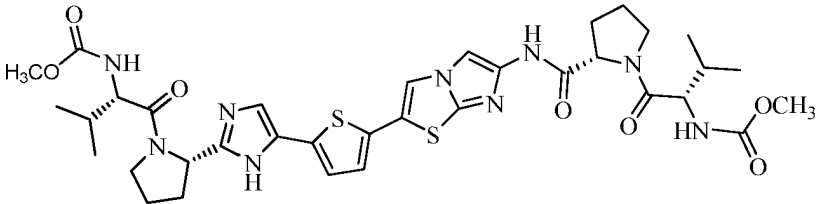
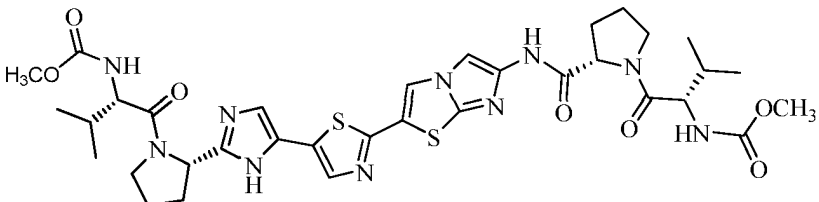
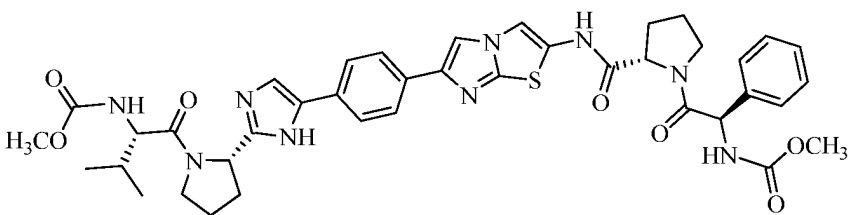
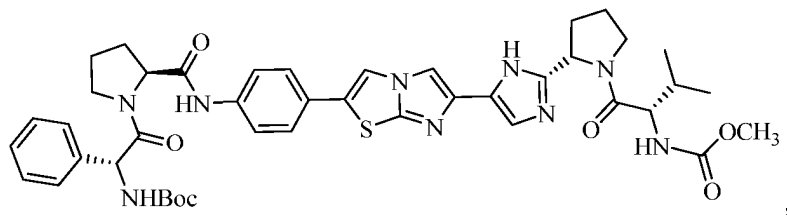
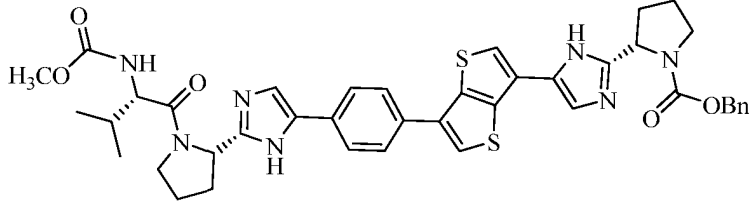
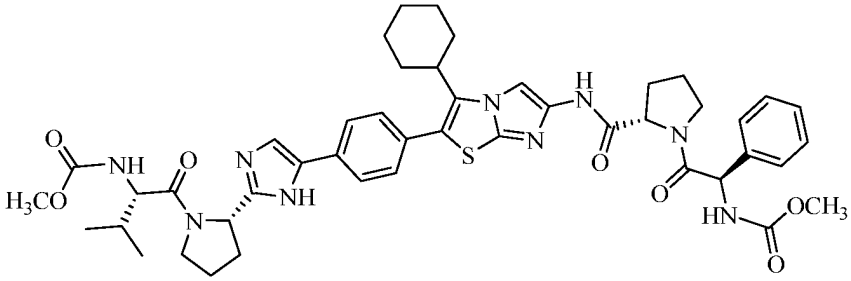
5	A15	
10	A16	
15	A17	
20	A18	
25	A19	
30	A20	
35	A21	
40		
45		

5	A22	
10	A23	
15		,
20	A24	
25	A25	
30	A26	
35		,
40	A27	
45		,

5	A28	
10	A29	
15		,
20	A30	
25	A31	
30		,
35	A32	
40	A33	
45		,

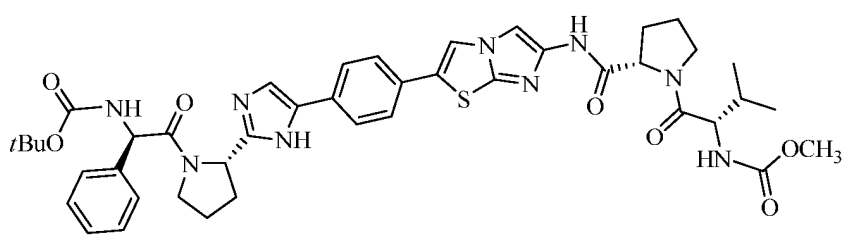
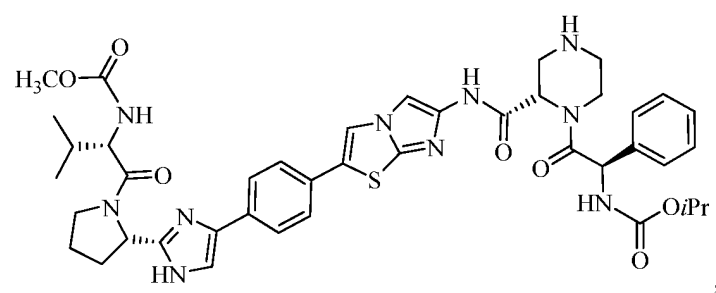
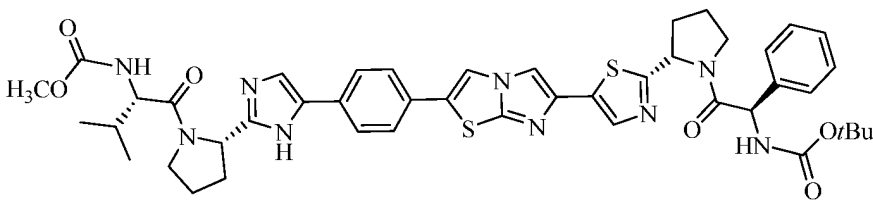
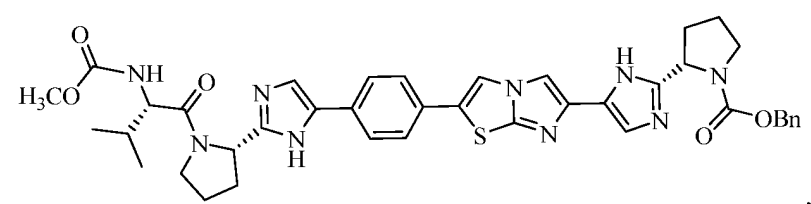
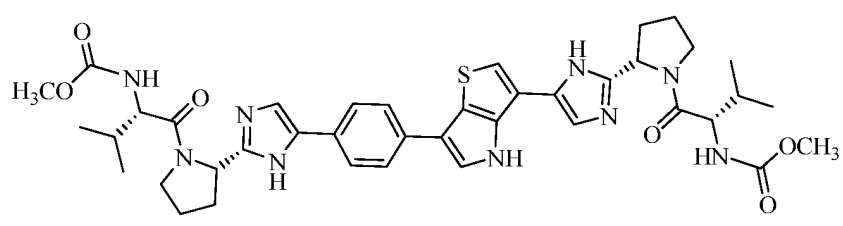
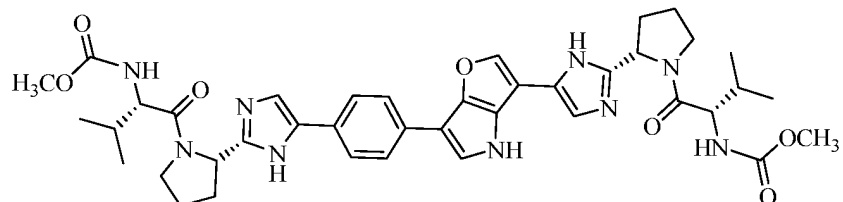
5	A34	
10	A35	
15	A36	
20	A37	
25	A38	
30		
35		
40		

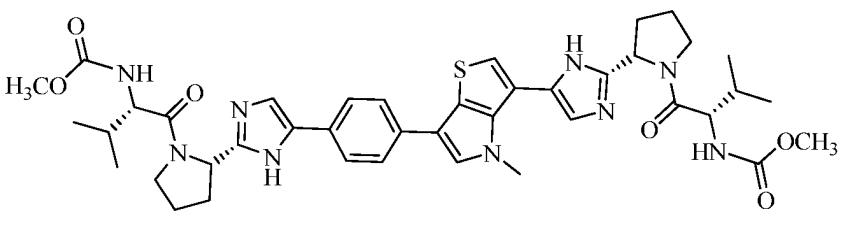
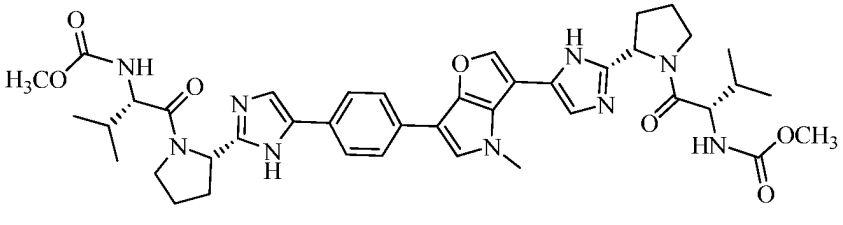
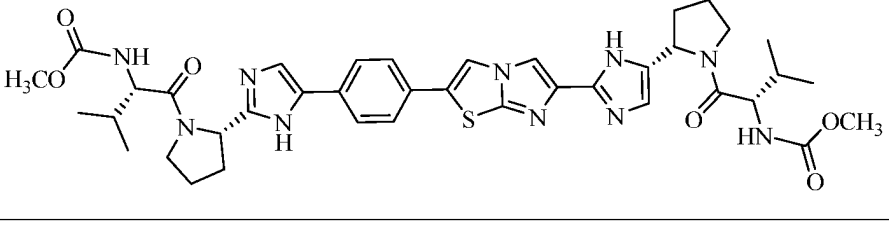
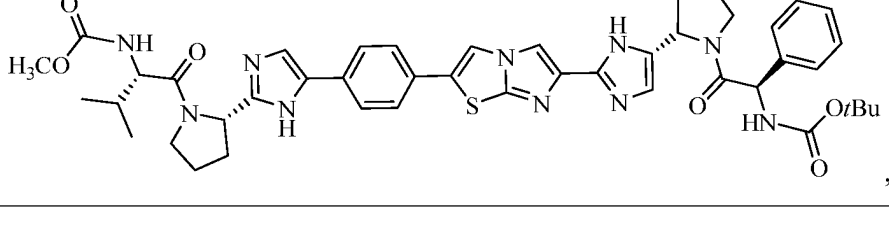
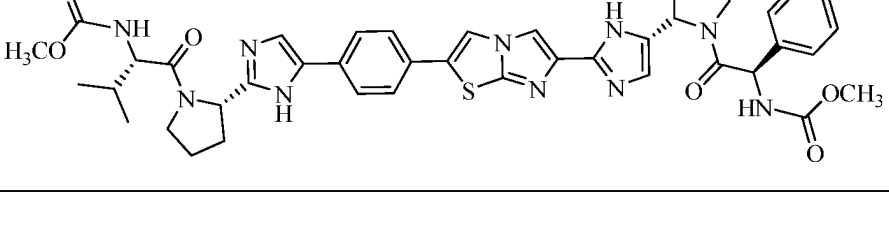
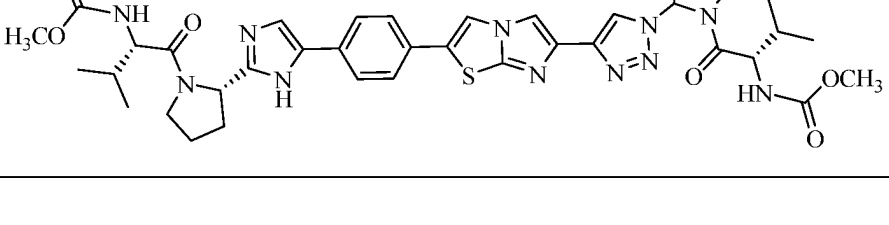
5	A39	
10	A40	
15	A41	
20	A42	
25	A43	
30	A44	

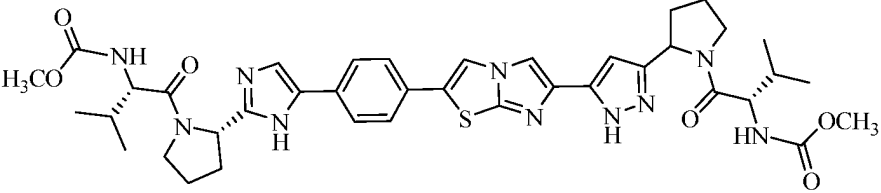
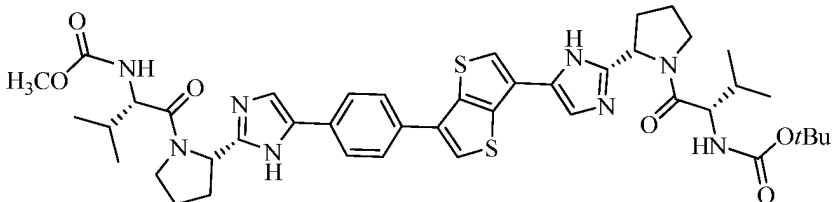
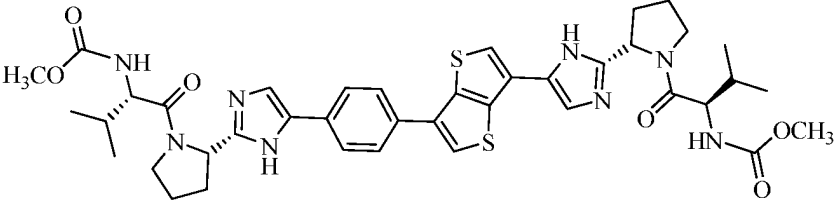
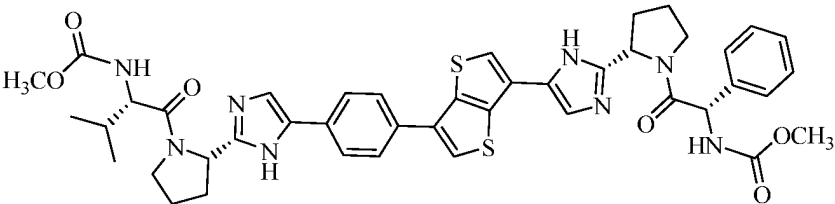
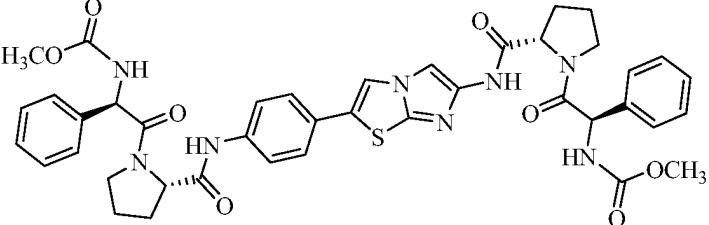
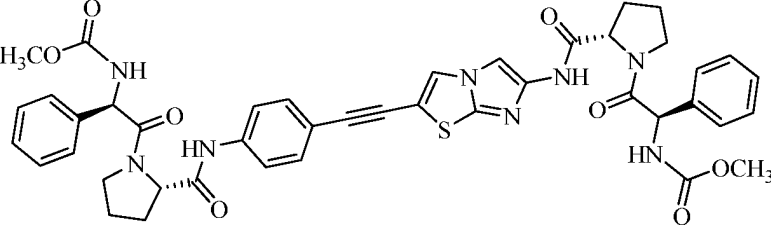
5	A45	
10	A46	
15	A47	
20	A48	
25	A49	
30	A50	

5	A51	
10	A52	
15	A53	
20	A54	
25	A55	
30	A56	
35		
40		

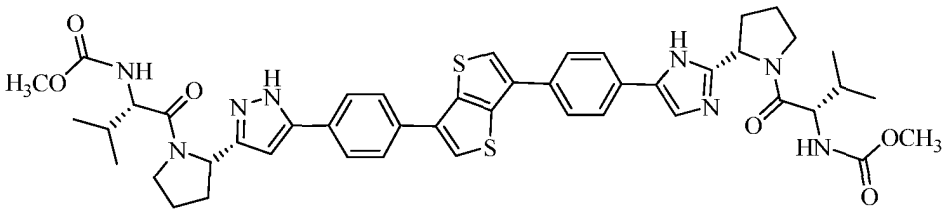
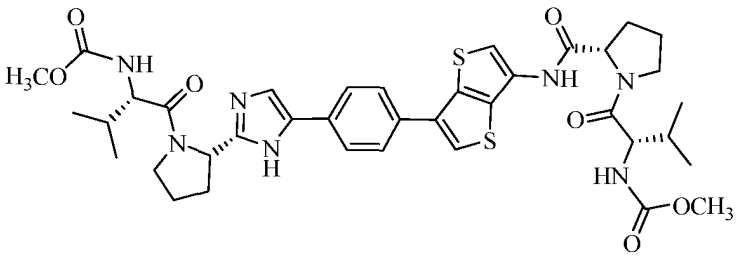
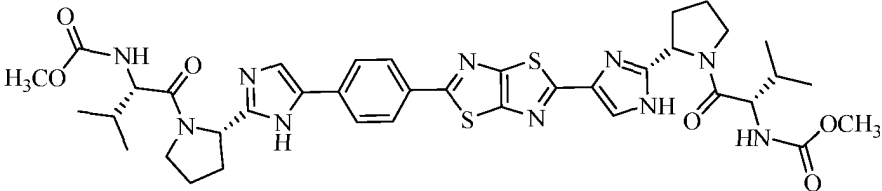
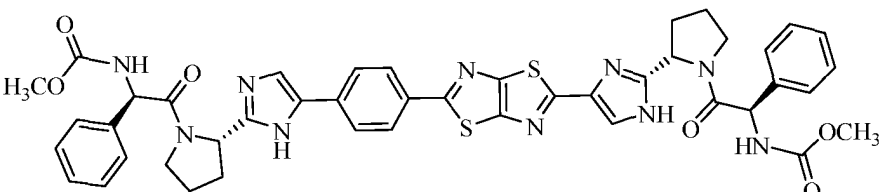
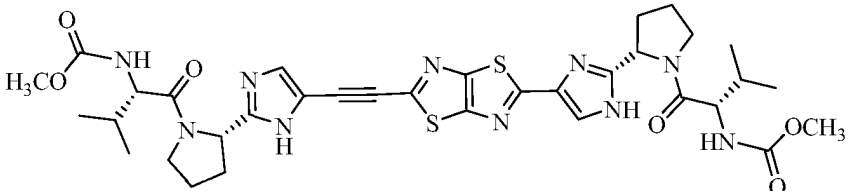
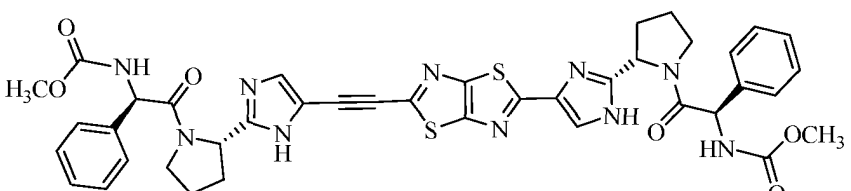
5	A57	
10	A58	
15	A59	
20	A60	
25	A61	
30	A62	
35		
40		
45		

5	A63	
10	A64	
15		,
20	A65	
25	A66	
30	A67	
35		,
40	A68	
45		,

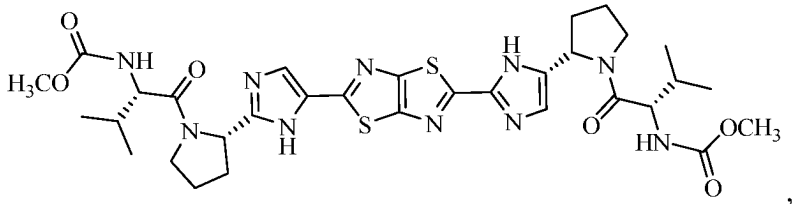
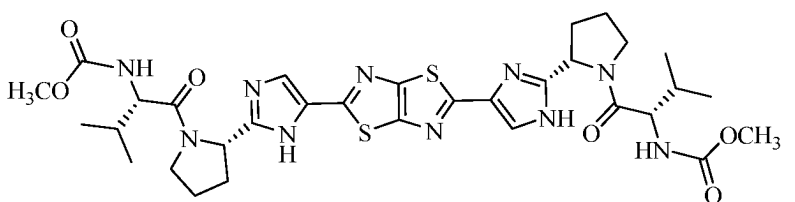
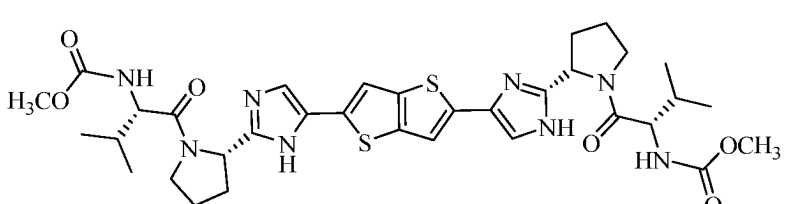
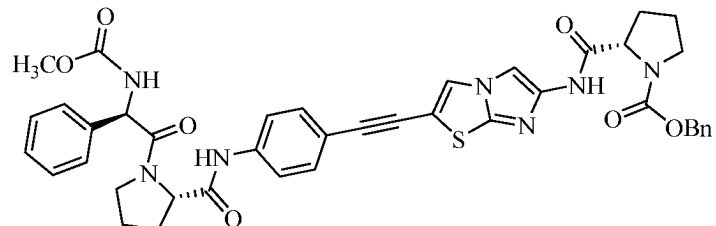
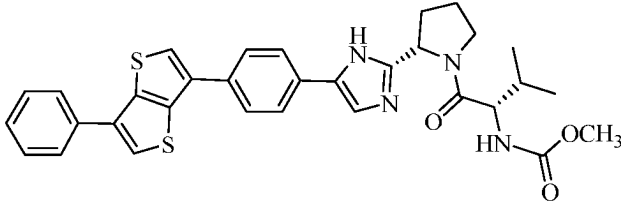
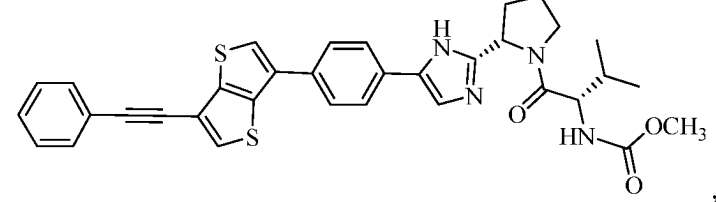
5	A69	
10	A70	
15	A71	
20	A72	
25	A73	
30	A74	

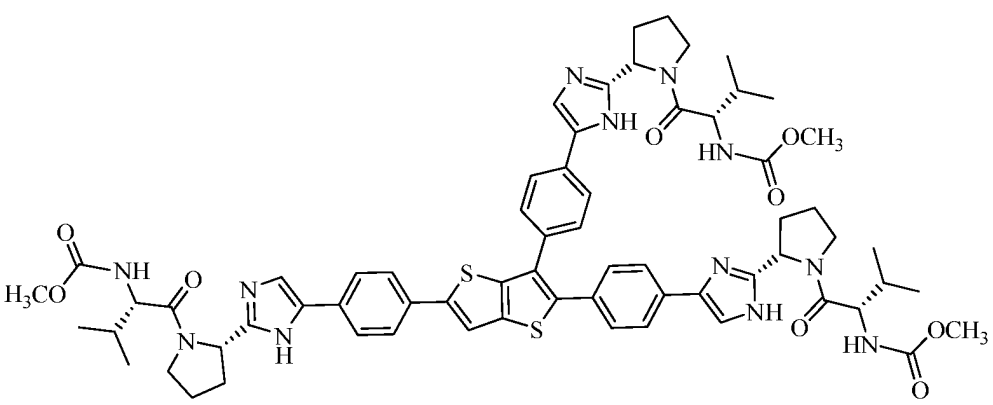
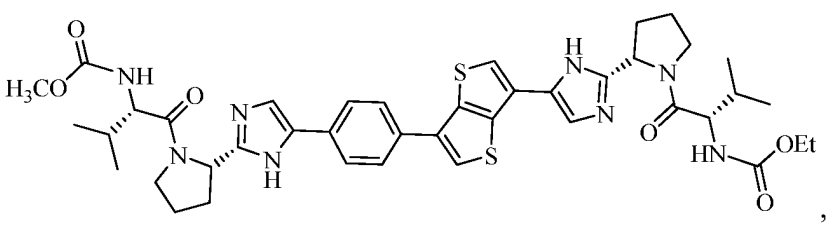
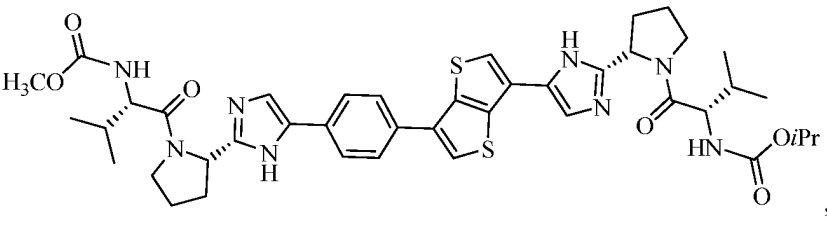
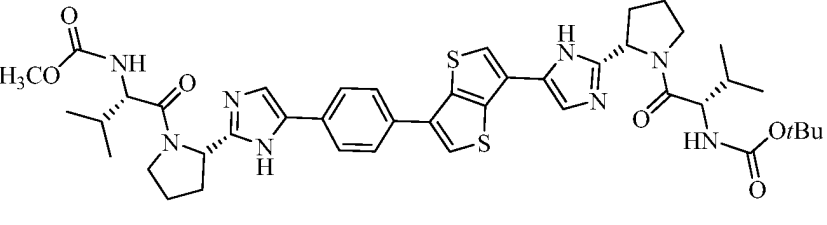
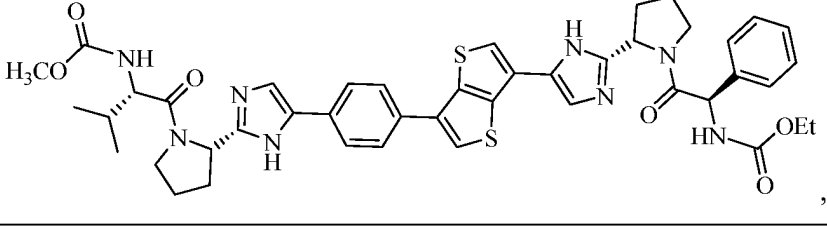
5	A75	
10	A76	
15	A77	
20	A78	
25	A79	
30	A80	

A81	
A82	
A83	
A84	
A85	
A86	

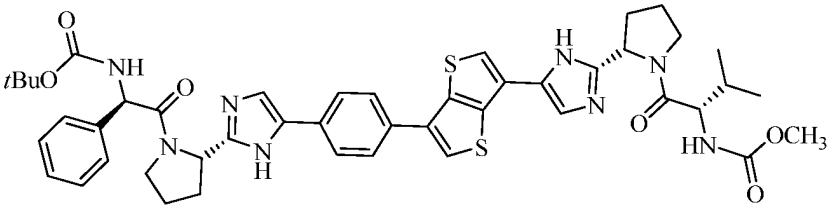
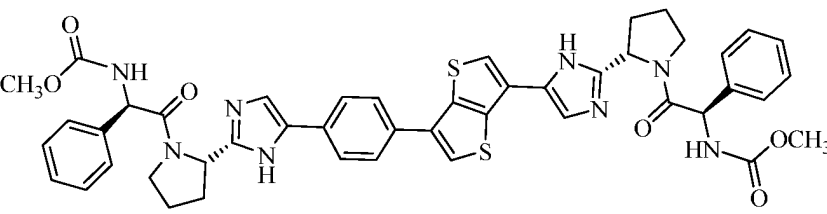
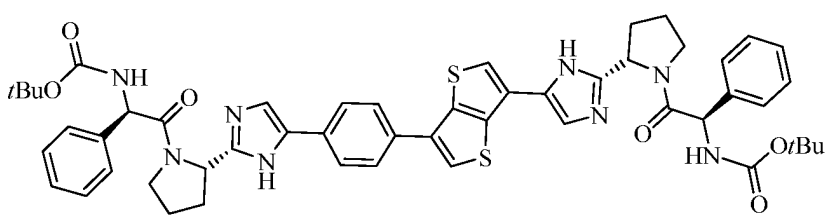
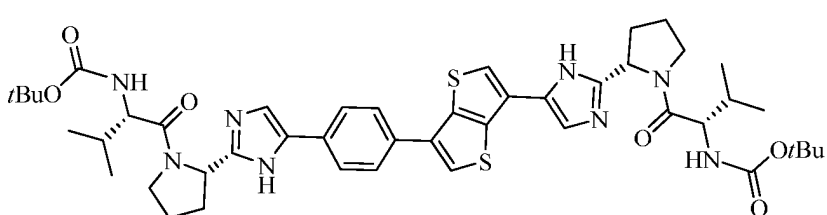
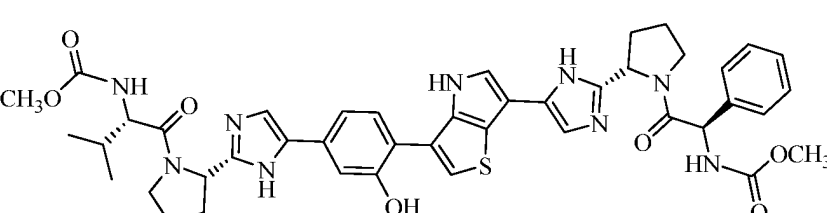
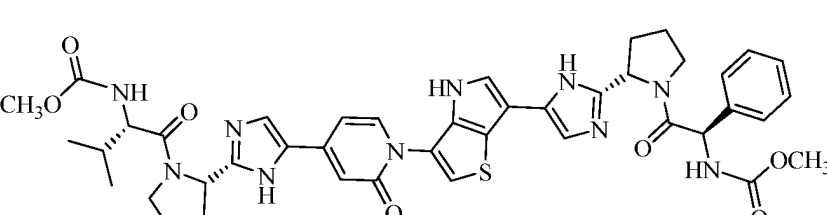
5	A87	
10	A88	
15	A89	
20	A90	
25	A91	
30	A92	

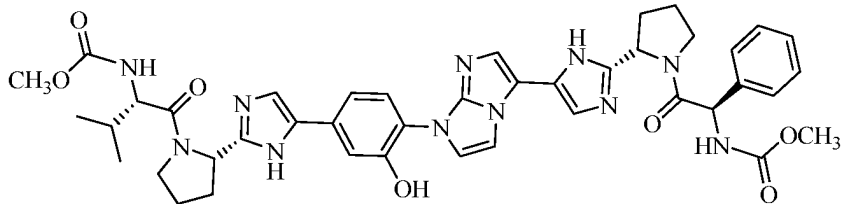
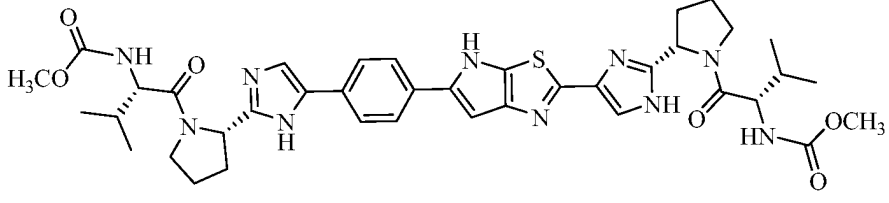
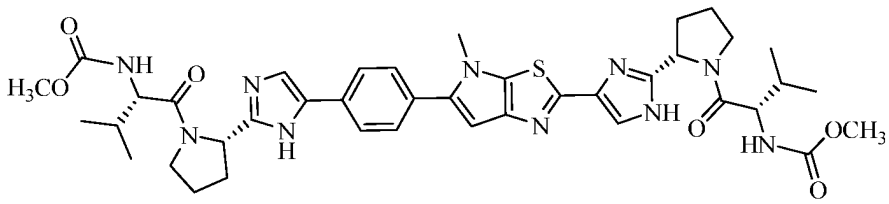
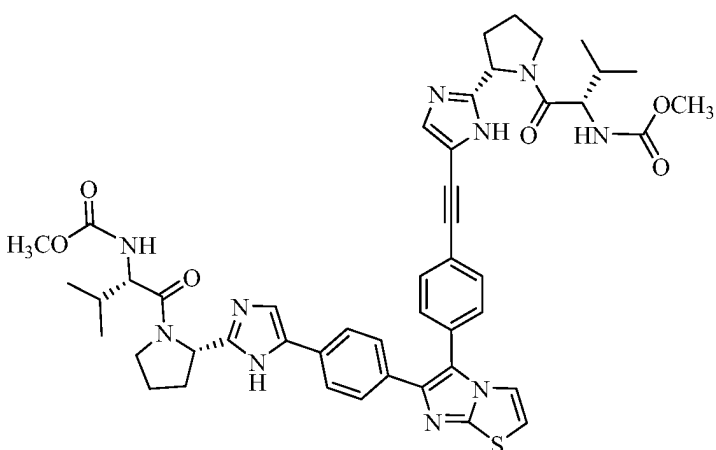
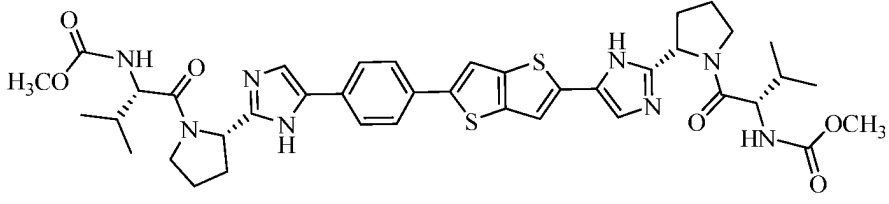
5	A93	
10	A94	
15	A95	
20	A96	
30	A97	
35		,
40	A98	
45		,

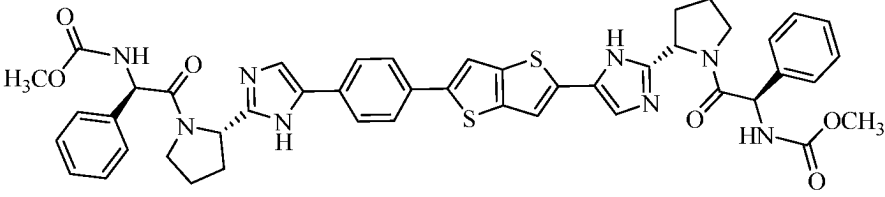
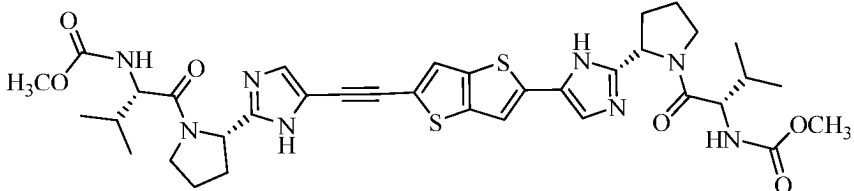
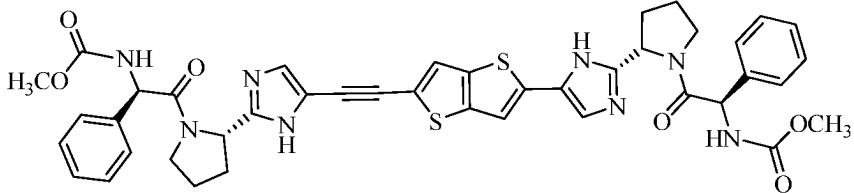
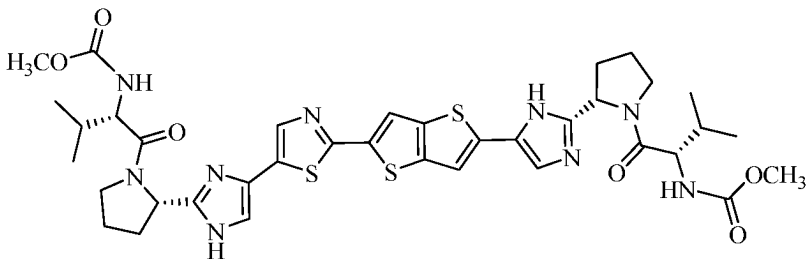
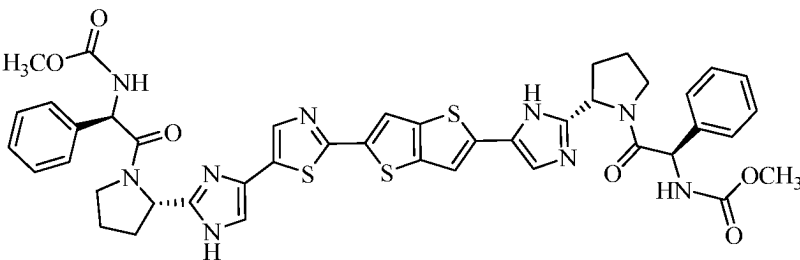
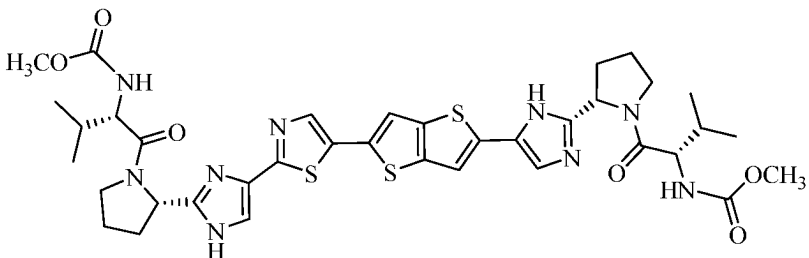
5	A99	
10	A100	
15	A101	
20	A102	
25	A103	
30	A104	

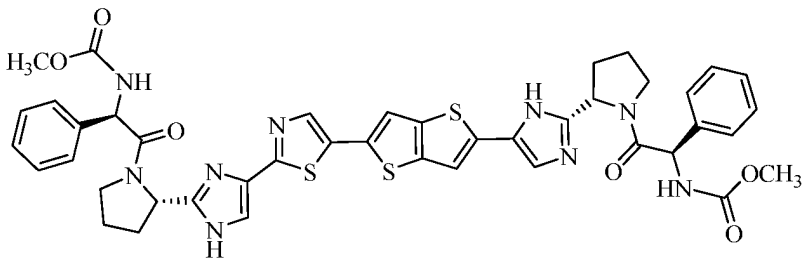
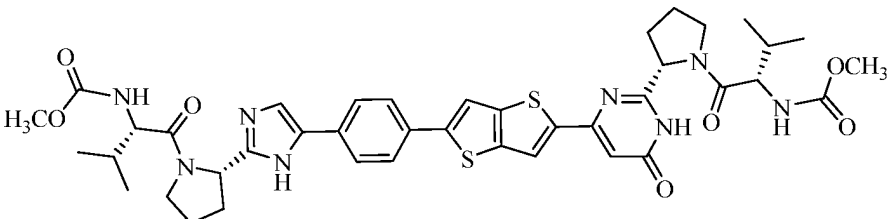
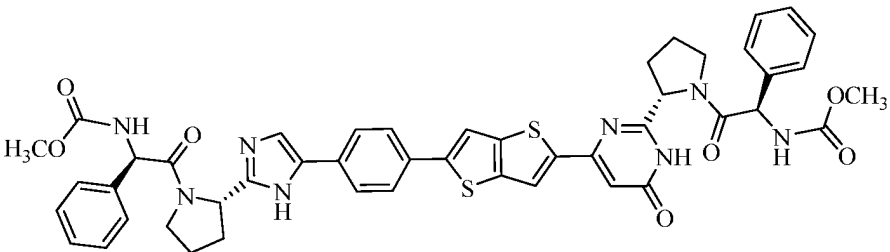
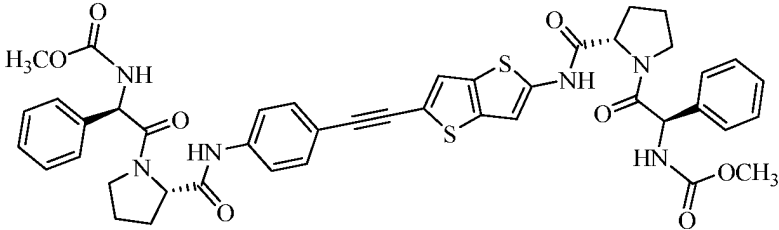
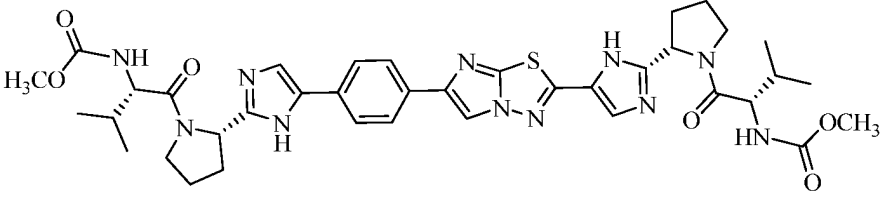
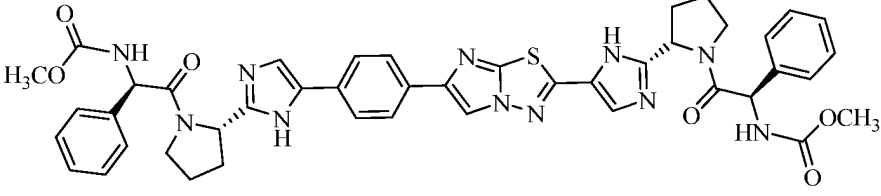
5 10	A105	
15	A106	
20	A107	
25	A108	
30	A109	

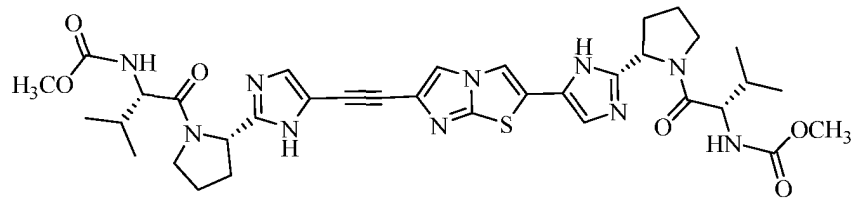
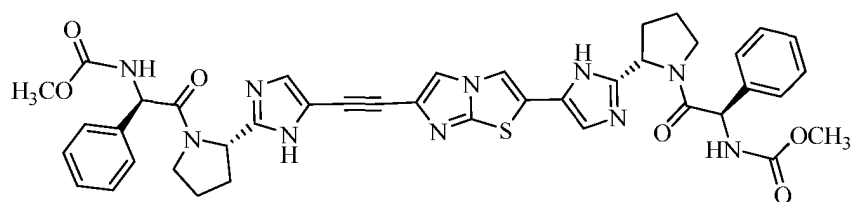
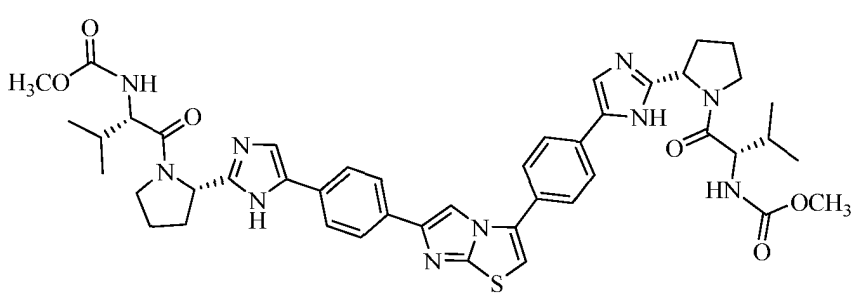
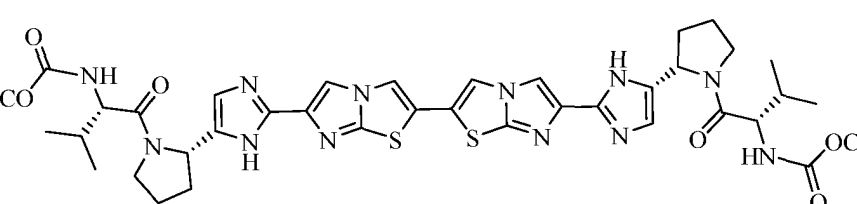
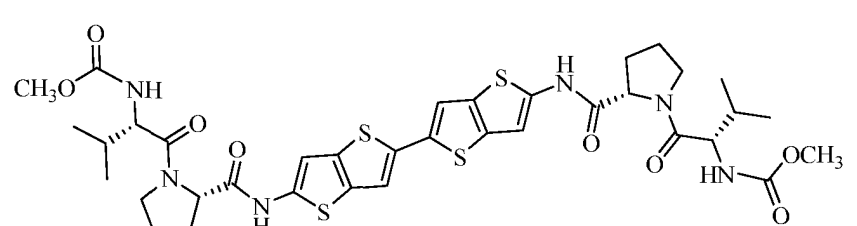
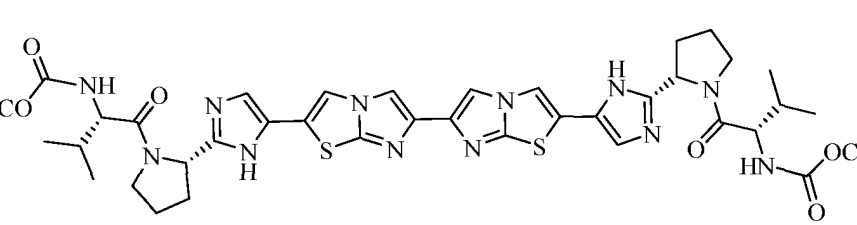
5	A110	
10	A111	
15	A112	
20	A113	
25	A114	
30	A115	
35		
40		
45		

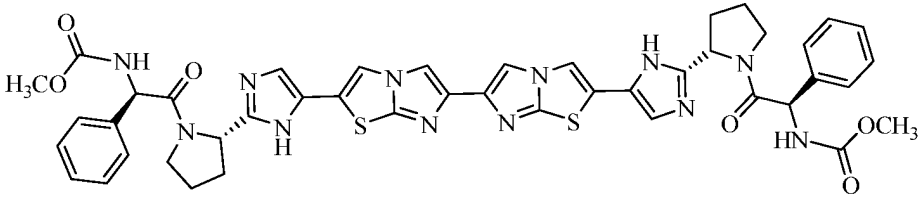
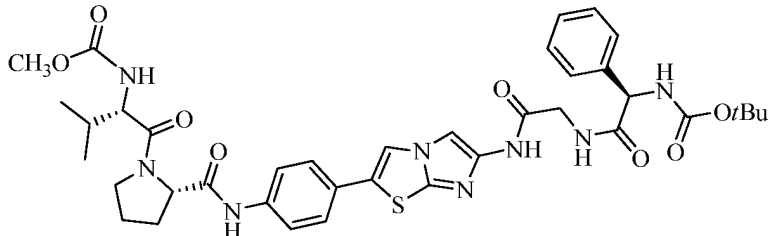
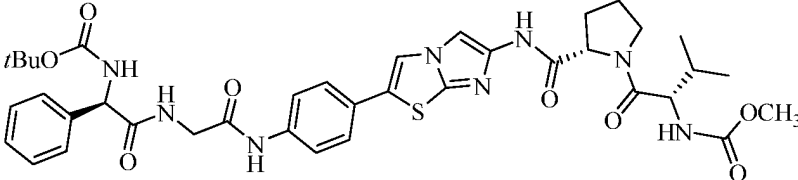
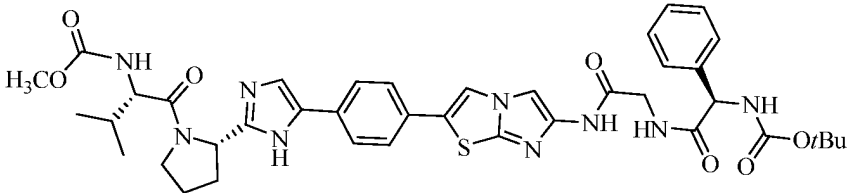
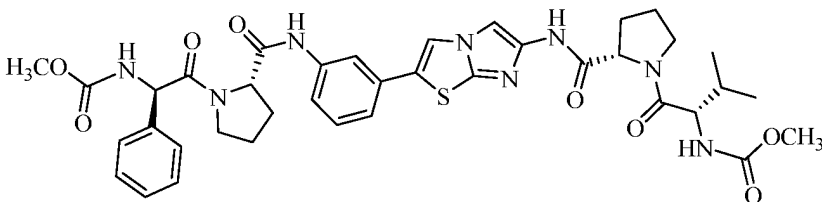
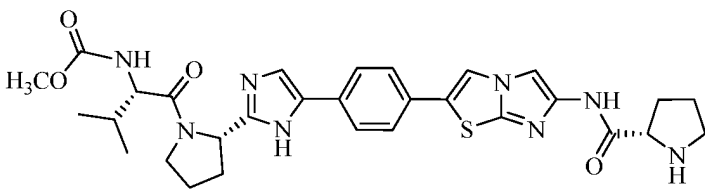
5	A116	
10	A117	
15	A118	
20	A119	
25	A120	
30	A121	

5	A122	
10	A123	
15	A124	
20	A125	
25	A126	

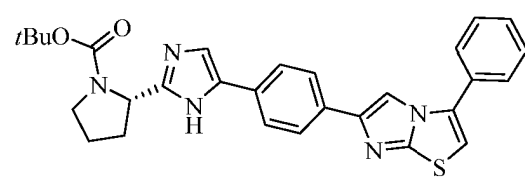
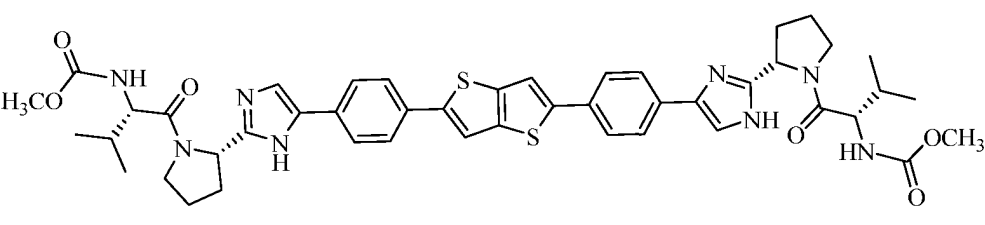
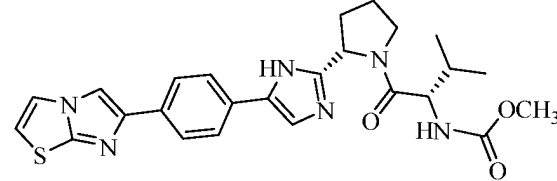
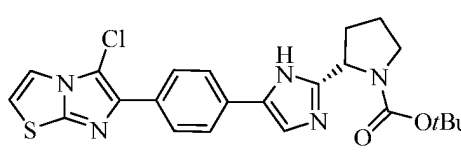
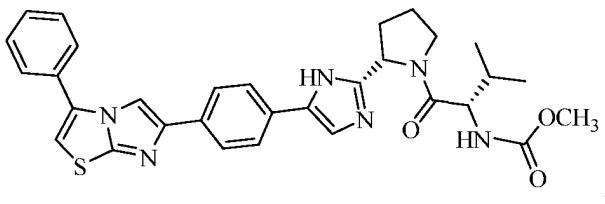
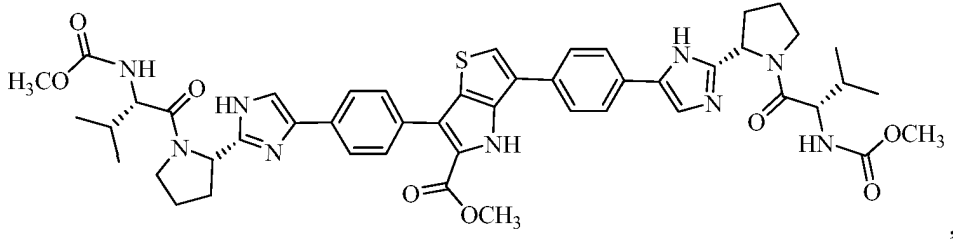
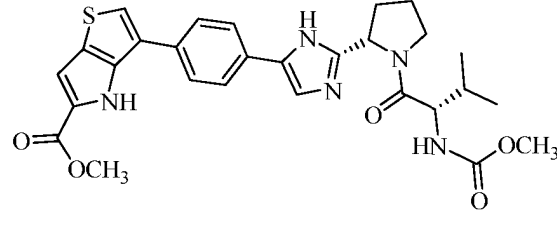
5	A127	
10	A128	
15	A129	
20	A130	
25	A131	
30	A132	

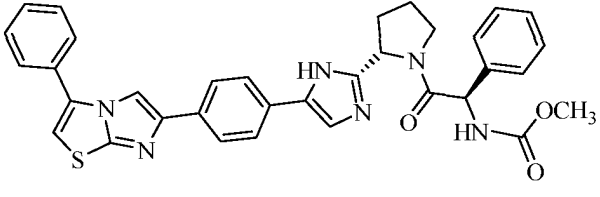
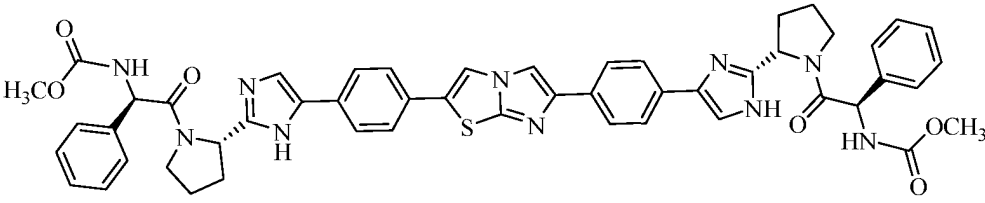
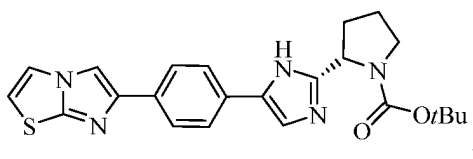
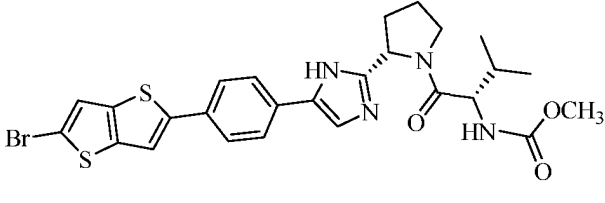
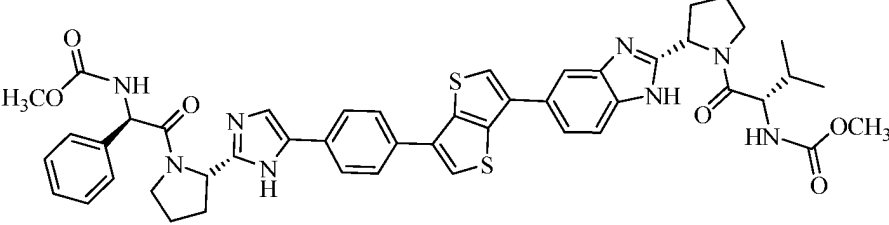
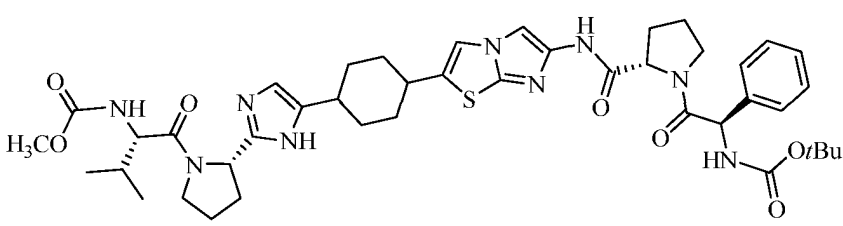
5	A133	
10	A134	
15	A135	
20	A136	
25	A137	
30	A138	

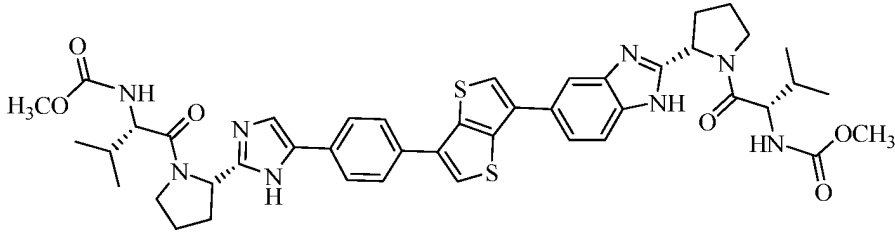
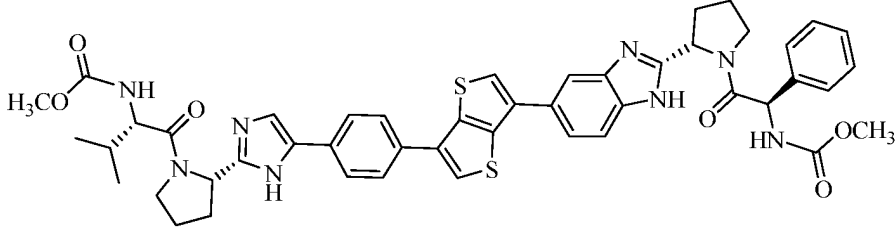
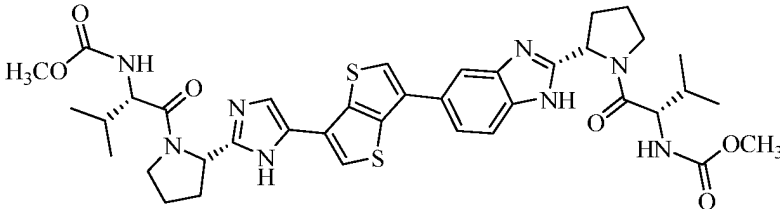
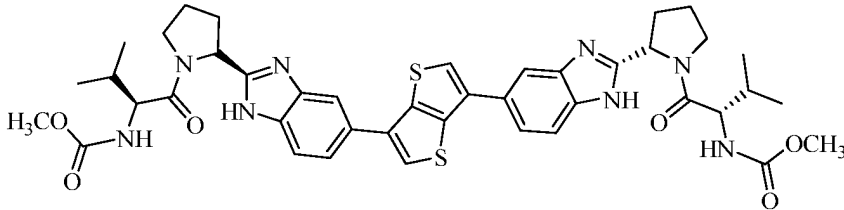
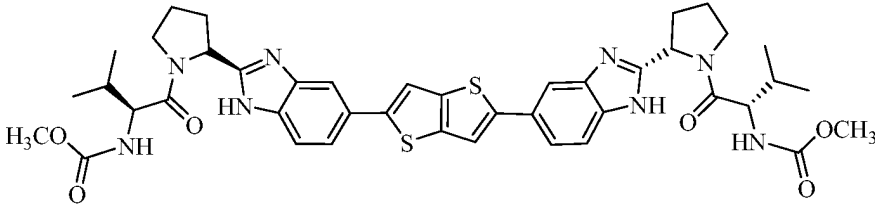
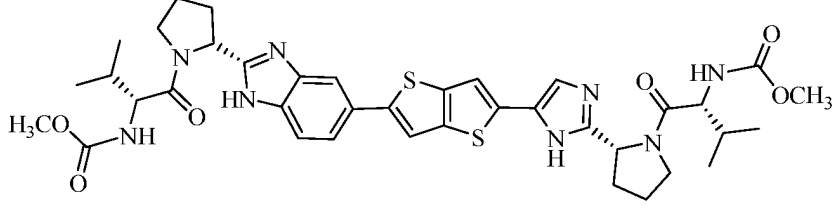
5	A139	
10	A140	
15	A141	
20	A142	
25	A143	
30	A144	

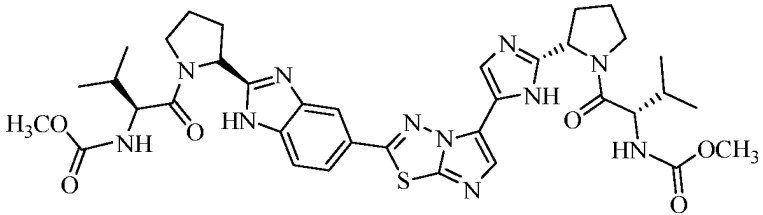
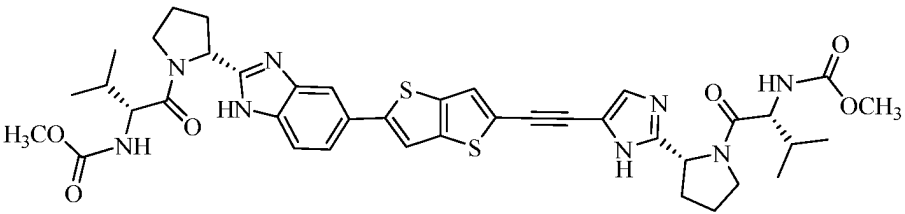
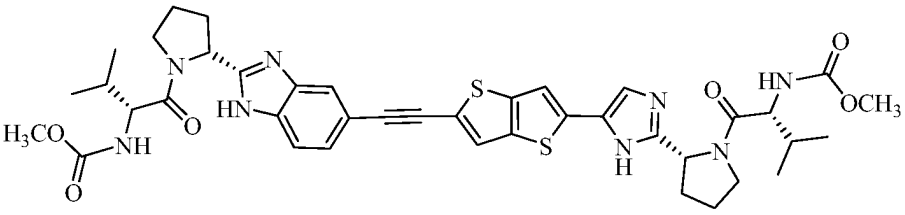
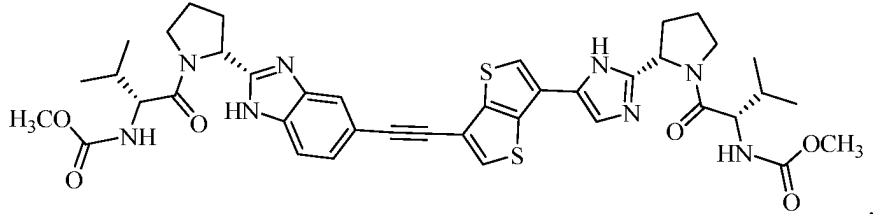
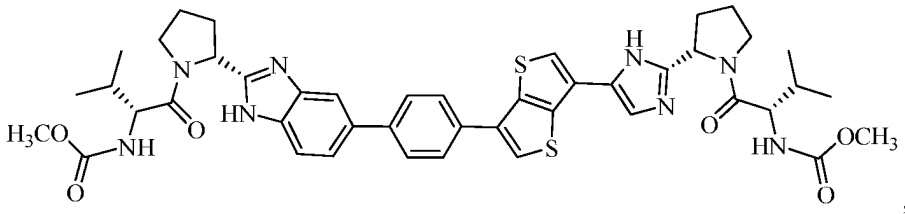
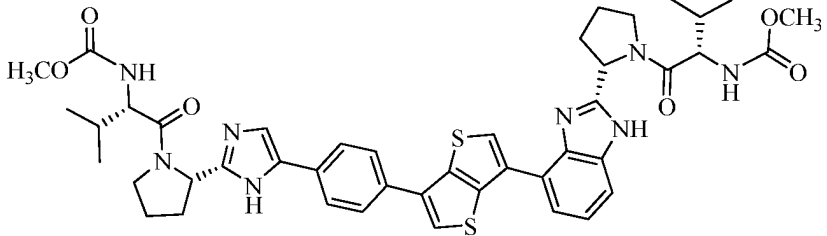
5	A145	
10	A146	
15	A147	
20	A148	
25	A149	
30	A150	

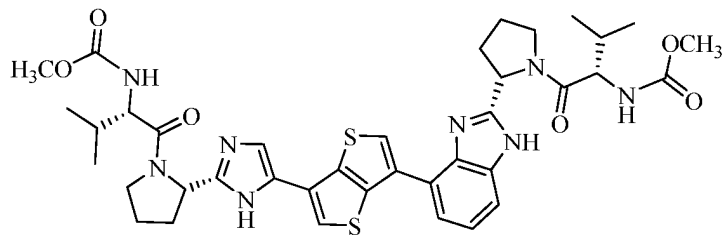
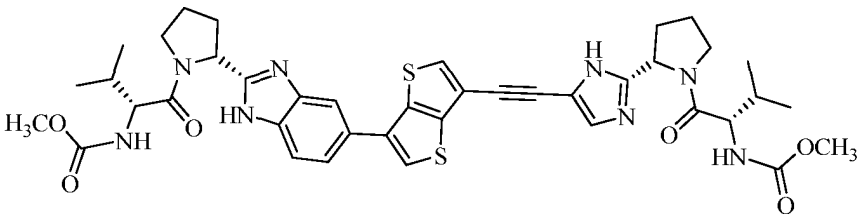
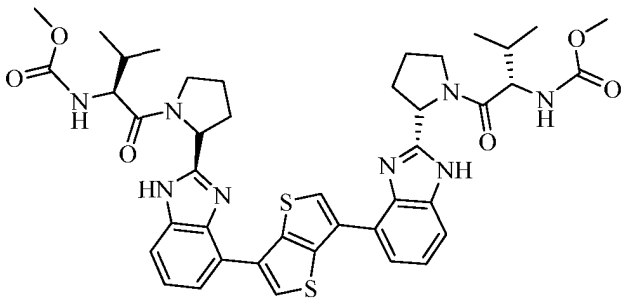
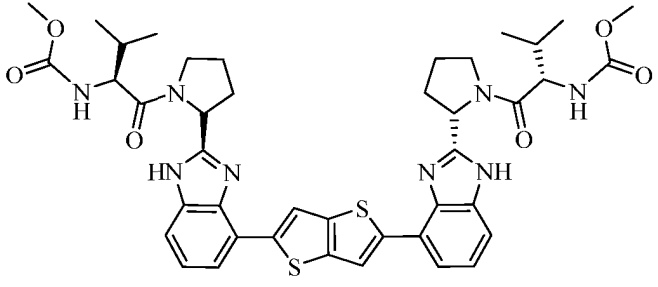
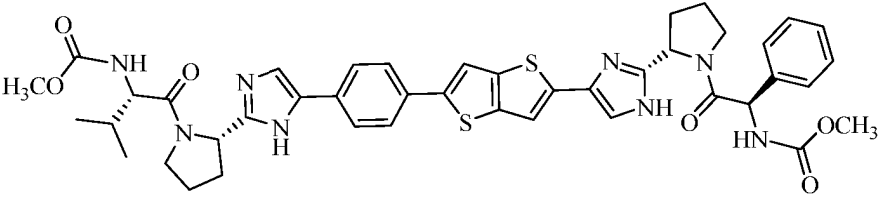
5	A151		,
10	A152		,
15	A153		,
20	A154		,
25	A155		,
30	A156		,
35	A157		,
40			
45			

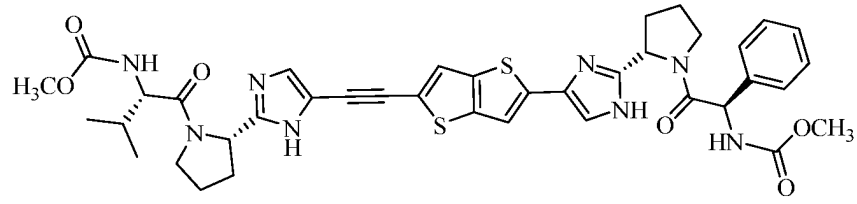
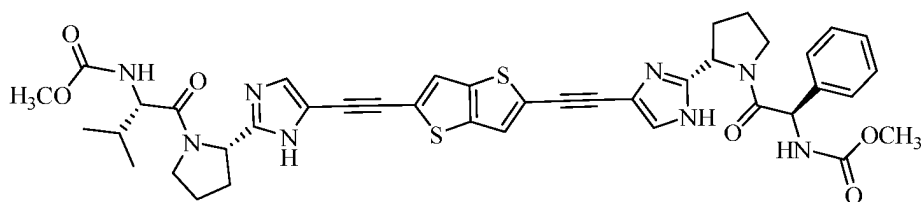
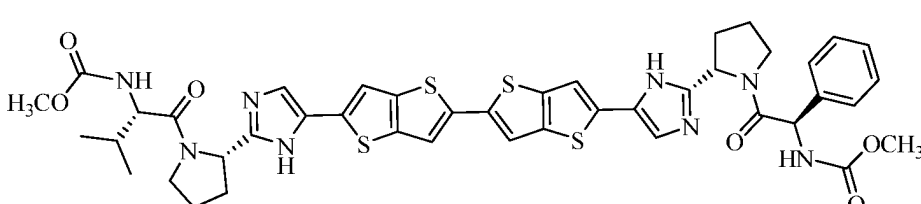
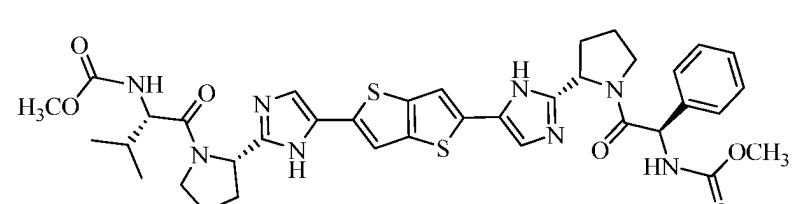
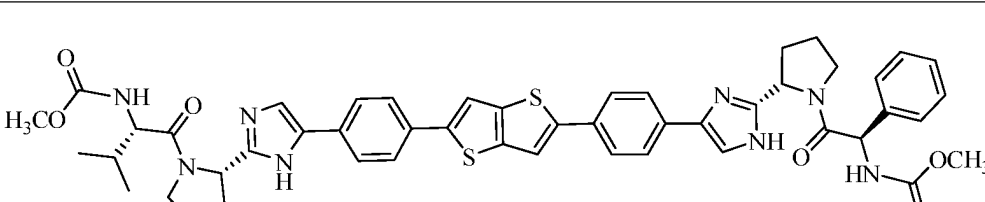
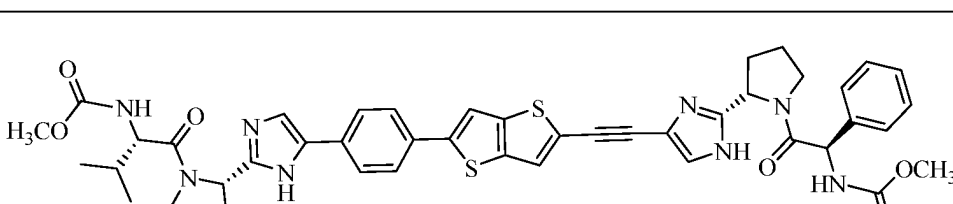
5	A158	
10	A159	
15	A160	
20	A161	
25	A162	
30	A163	
35	A164	
40	A164	
45		

5	A165	
10	A166	
15	A167	
20	A168	
25	A169	
30	A170	

5	A171	
10	A172	
15	A173	
20	A174	
25	A175	
30	A176	

5	A177	
10	A178	
15	A179	
20	A180	
25	A181	
30	A182	

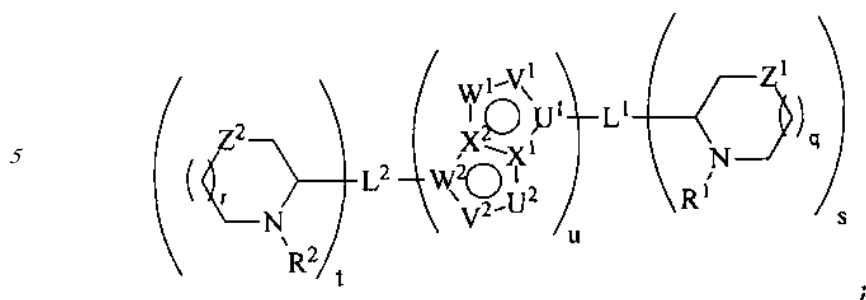
5	A183	
10	A184	
15		,
20	A185	
25		,
30	A186	
35		,
40	A187	

5	A188	
10	A189	
15	A190	
20	A191	
25	A192	
30	A193	
35		
40		

5	A194	
10	A195	
15	A196	
20	A197	
25	A198	
30	A199	
35		
40		

Формула изобретения

1. Соединение формулы IIIВ:



10 (III B)

или его отдельный энантиомер, рацемическая смесь или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

15 U^2 , V^1 , V^2 и W^1 представляют собой, каждый независимо, O, N, NH, S или CR^{3a} ;

U^1 и W^2 представляют собой, каждый независимо, C или N;

X^1 и X^2 представляют собой, каждый независимо, C или N;

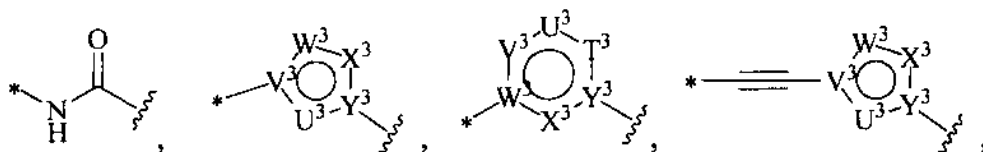
каждый R^1 и R^2 представляет собой независимо водород, $-C(O)CH(NR^{1b}R^{1c})R^{1a}$, $-C$
 20 $(O)CH(N(R^{1c})C(O)OR^{1b})R^{1a}$ или $-C(O)OR^{1a}$;

каждый R^{3a} представляет собой независимо водород или R^3 ;

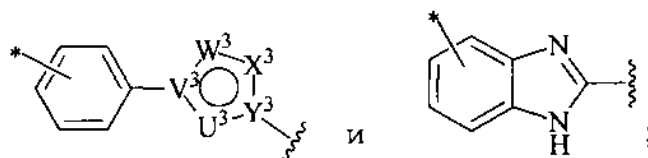
каждый R^3 представляет собой независимо галоген или $-C(O)OR^{1a}$; или

L^1 и L^2 , каждый независимо, выбраны из:

25



30



35

где звездочка (*) в каждой группе обозначает точку присоединения, через которую

группа связана с U^1 или W^2 в $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ V^2 & \text{---} & U^1 \\ U^2 & \text{---} & X^1 \end{matrix}$; и $\begin{pmatrix} X^1 \\ X^2 \end{pmatrix}$ в каждой группе обозначает точку

40

присоединения, через которую группа связана с или ; и где T^3

45

представляет собой связь, C, N, O, S, CR^{3a} или NR^{3a} ; U^3 , V^3 , W^3 и X^3 представляют собой, каждый независимо, C, N, CR^{3a} или NR^{3a} ; и Y^3 представляет собой C;

каждый Z^1 и Z^2 представляет собой независимо связь или -O-;

каждый R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} представляет собой независимо водород, C_{1-6} алкил или C_{6-14}

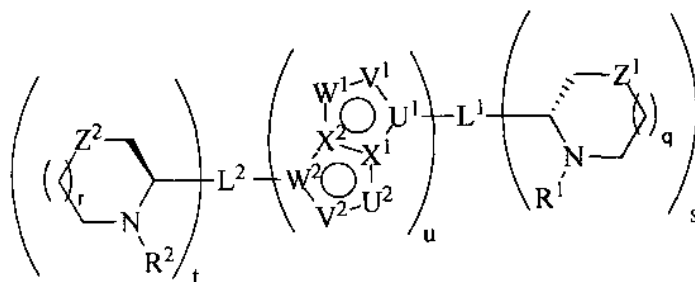
арил; или R^{lb} и R^{lc} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, где гетероцикл представляет собой неароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее от 5 до 6 кольцевых атомов, где один из неароматических кольцевых атомов представляет собой гетероатом, независимо выбранный из O, S и N;

каждый q и r равен 1;

s и t равны 1; и

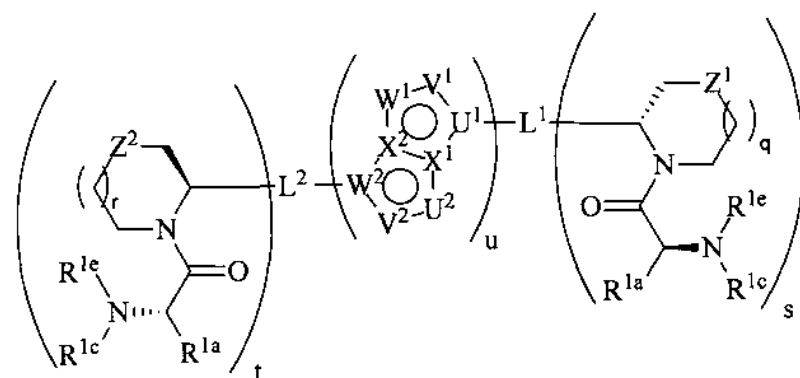
u равно 1.

2. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы IIIBa:



(IIIBa)

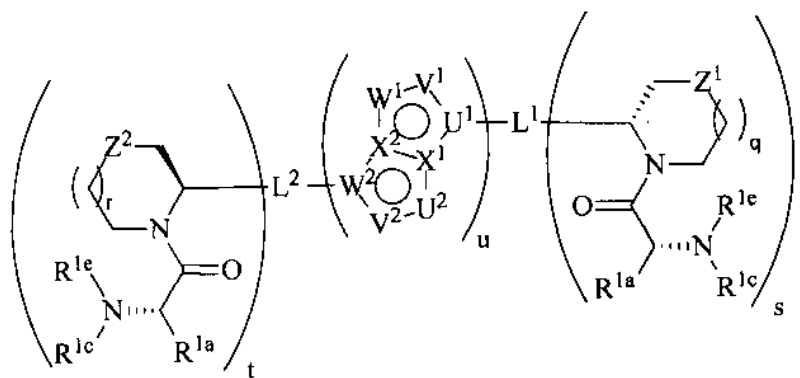
3. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы IIIBb:



(IIIBb)

где каждый R^{le} представляет собой независимо водород, C_{1-6} алкил или C_{6-14} арил, или R^{lc} и R^{le} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

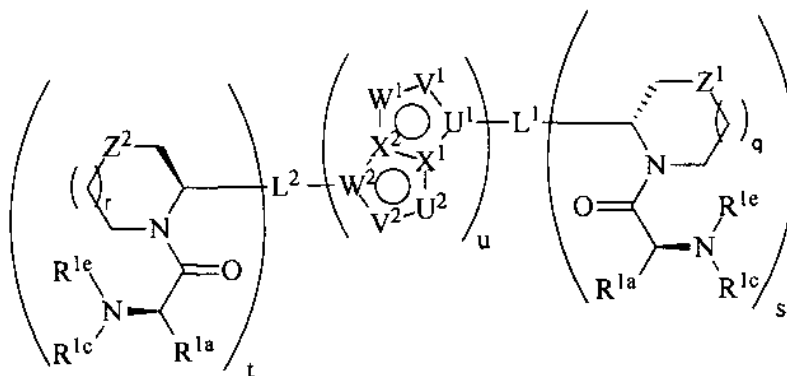
4. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы IIIBc:



(IIIBc)

где каждый R^{le} представляет собой независимо водород, C_{1-6} алкил или C_{6-14} арил, или R^{lc} и R^{le} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

5. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы IIIBd:



(IIIBd);

где каждый R^{le} представляет собой независимо водород, C_{1-6} алкил или C_{6-14} арил, или R^{lc} и R^{le} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

6. Соединение по п. 1, где U^2 представляет собой S.

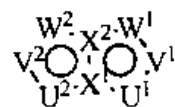
7. Соединение по п. 1, где W^1 представляет собой S.

8. Соединение по п. 1, где W^1 представляет собой O.

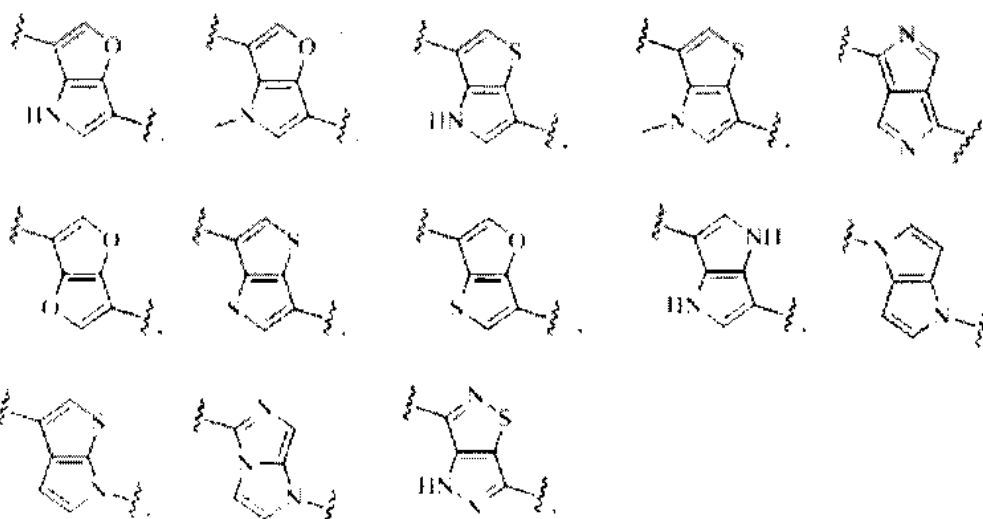
9. Соединение по п. 1, где W^1 представляет собой N.

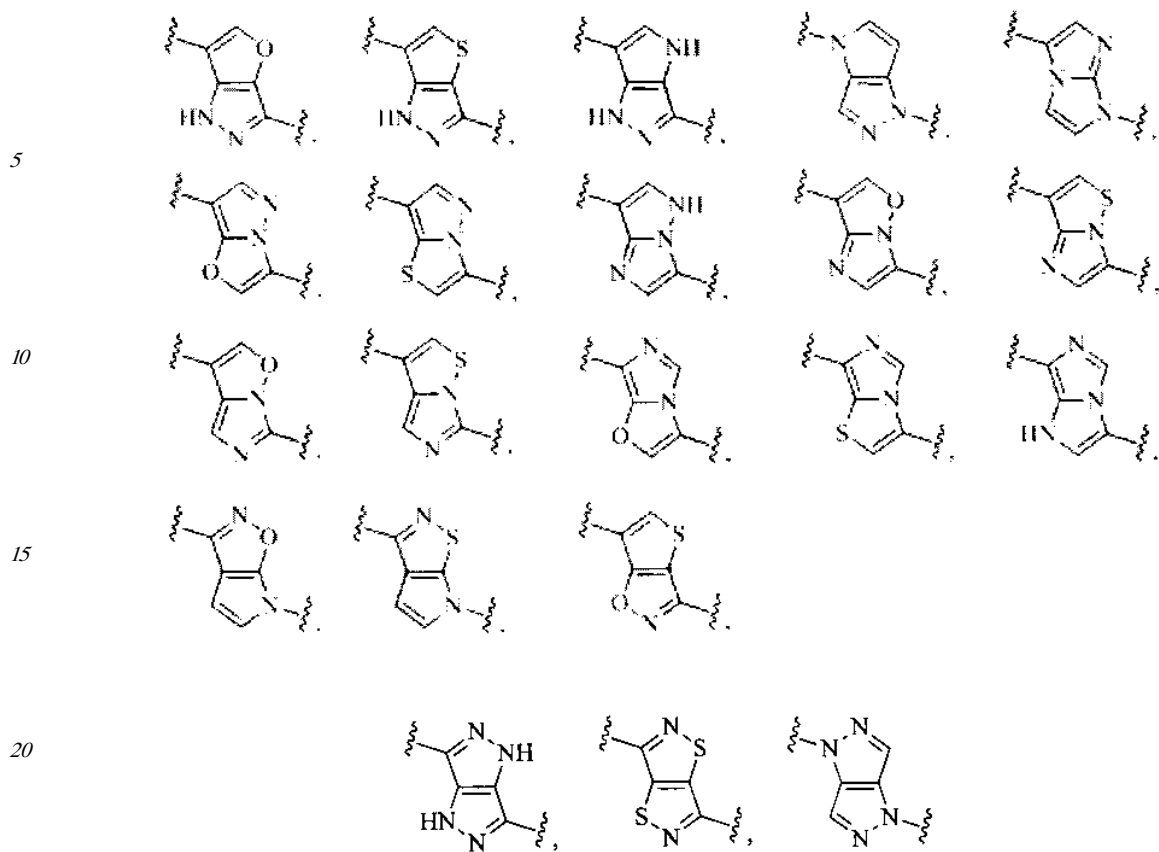
10. Соединение по п. 1, где U^1 , W^2 , X^1 и X^2 представляют собой C, и V^1 и V^2 представляют собой, каждый независимо, CR^{3a} .

11. Соединение по п. 1, где каждая двухвалентная группа

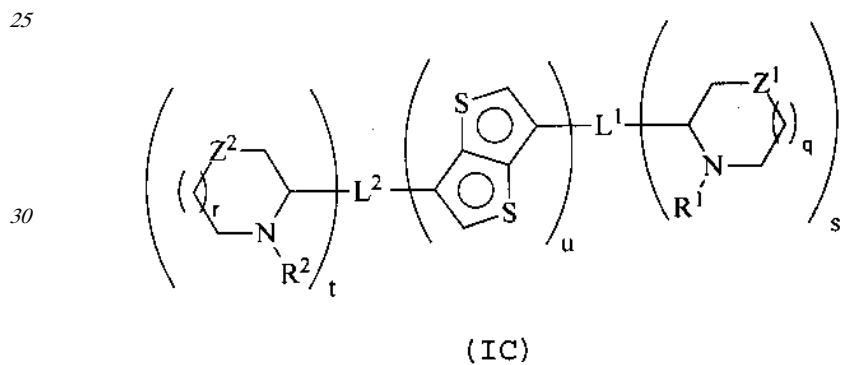


выбрана из:

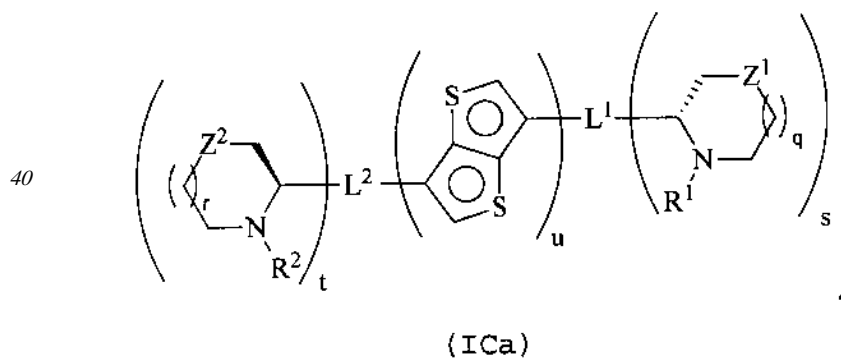




12. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы IC:



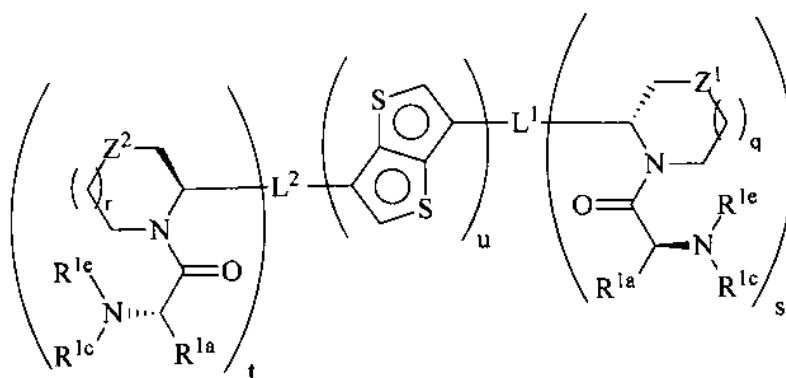
13. Соединение по п. 2, имеющее структуру формулы ICa:



14. Соединение по п. 3, имеющее структуру формулы ICb:

5

10

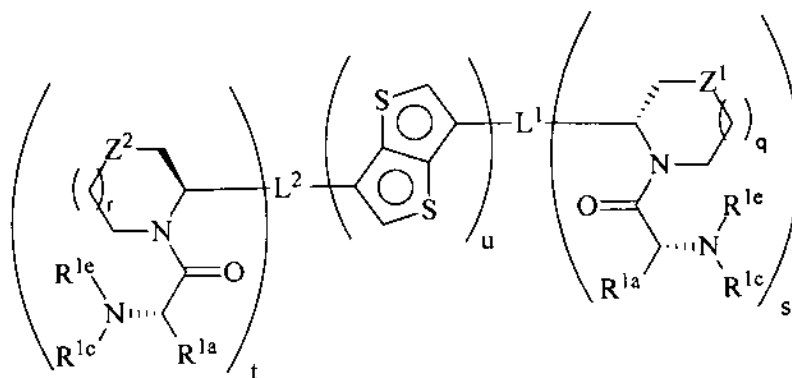


(ICb)

15. Соединение по п. 4, имеющее структуру формулы ICc:

15

20

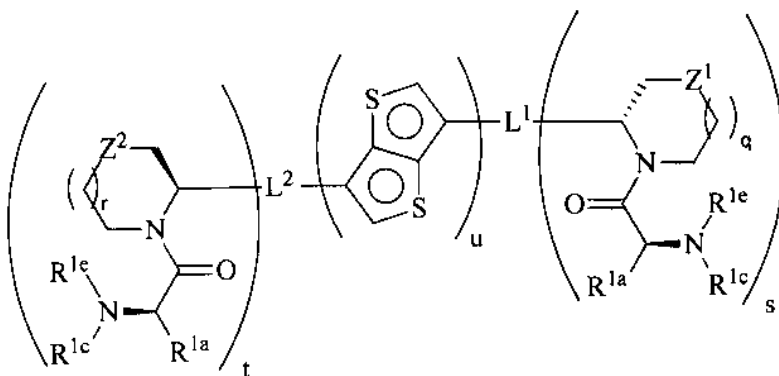


(ICc)

16. Соединение по п. 5, имеющее структуру формулы ICd:

30

35

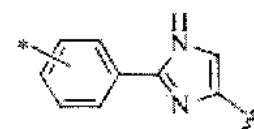
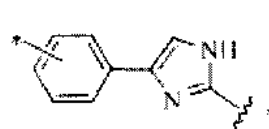
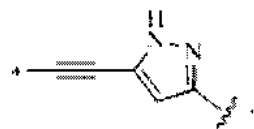
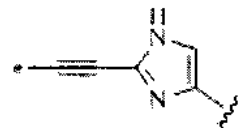
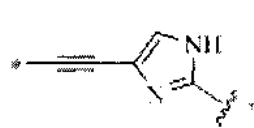
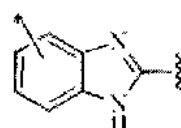
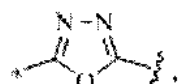
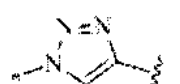
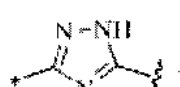
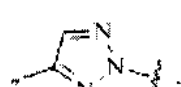
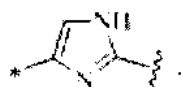
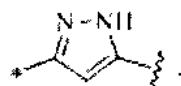
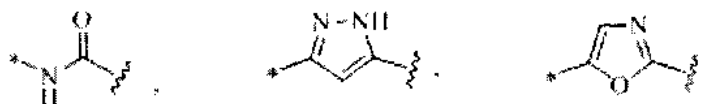


(ICd)

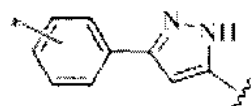
17. Соединение по п. 1, где L¹ и L², каждый независимо, выбраны из:

40

45



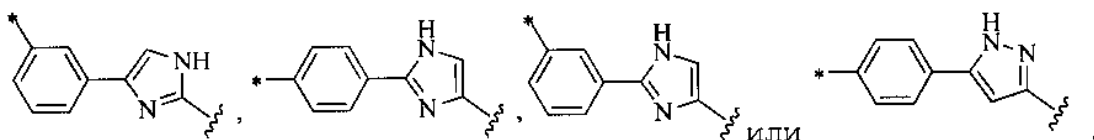
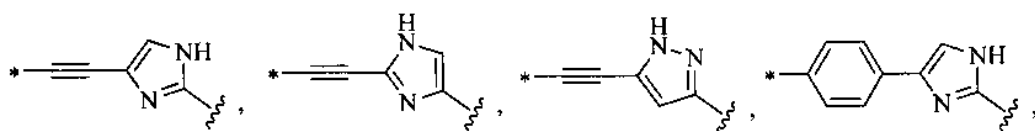
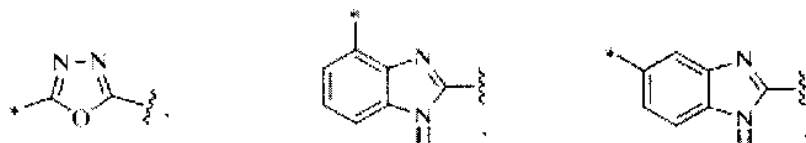
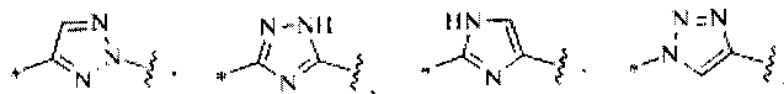
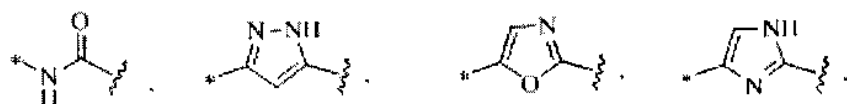
или



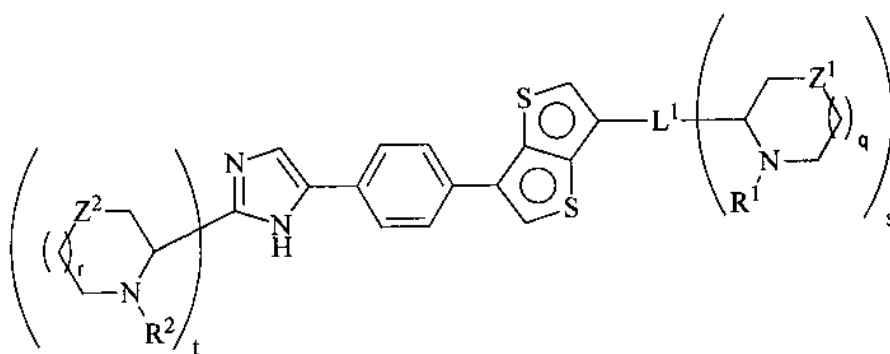
где звездочка (*) в каждой группе обозначает точку присоединения, через которую группа связана с U^1 или W^2 в $\begin{matrix} W^2 & X^2 & W^1 \\ V^2 & O^1 & V^1 \\ U^2 & X^1 & U^1 \end{matrix}$; и $\begin{pmatrix} \text{wavy line} \end{pmatrix}$ в каждой группе обозначает точку

присоединения, через которую группа связана с или .

18. Соединение по п. 17, где L^1 и L^2 , каждый независимо, выбраны из:

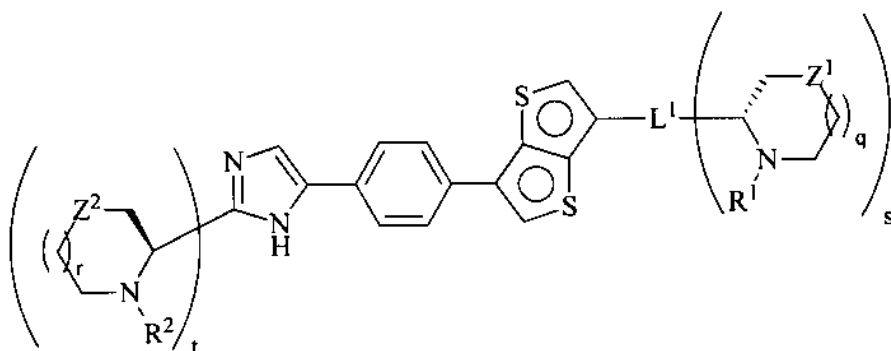


19. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы ИС:



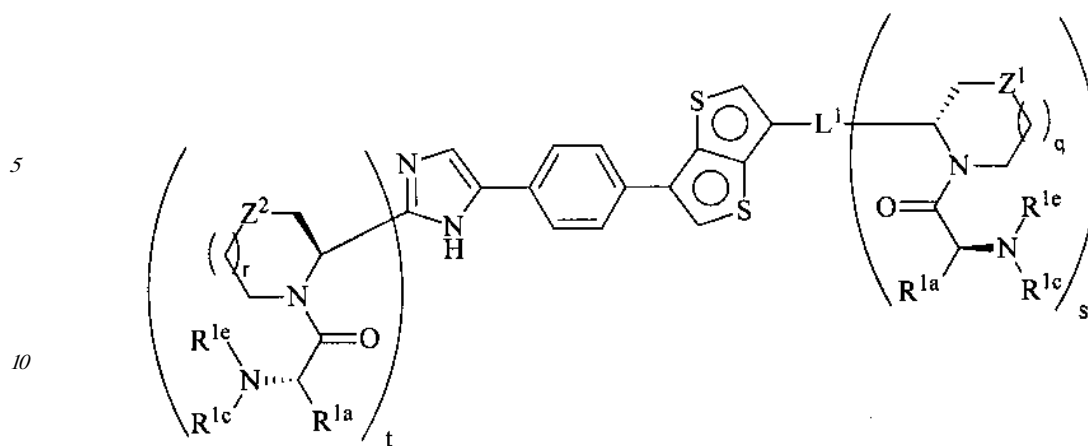
(IIC)

20. Соединение по п. 2, имеющее структуру формулы ИСа:



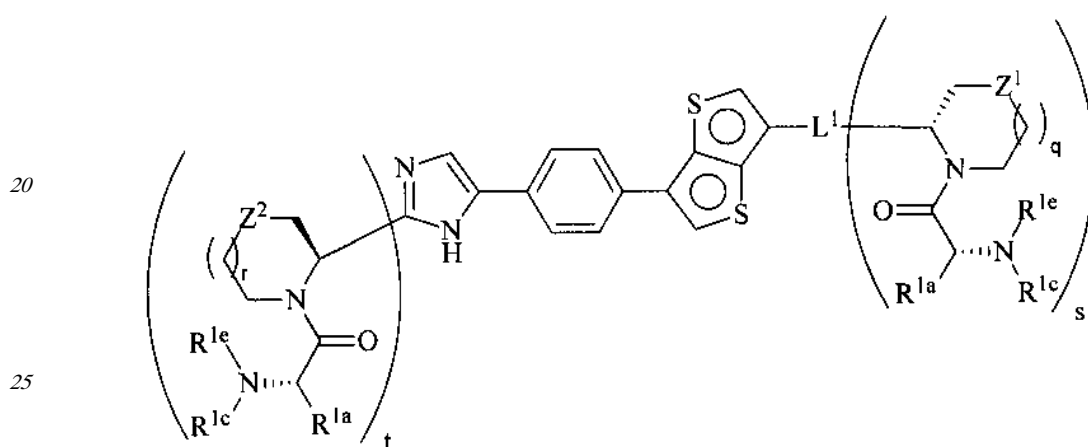
(IICa)

21. Соединение по п. 3, имеющее структуру формулы ИСб:



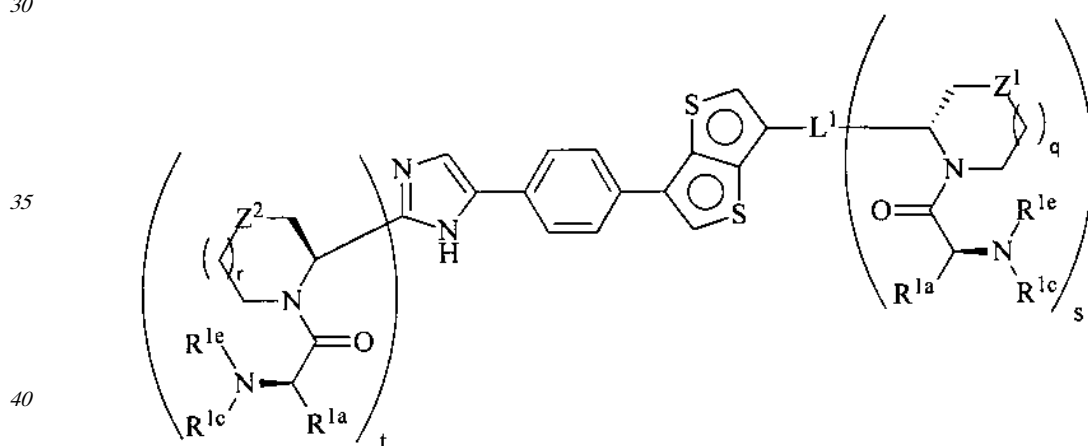
(IICb)

22. Соединение по п. 4, имеющее структуру формулы IIc:



(IICc)

23. Соединение по п. 5, имеющее структуру формулы IIcd:



(IICd)

24. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой -C(O)CH(NR^{lb}R^{lc})R^{la} или -C(O)CH [N(C(O)OR^{lb})R^{lc}]R^{la}.

25. Соединение по п. 24, где R¹ представляет собой -C(O)CH[N(C(O)OR^{1b})R^{1c}]R^{1a}.

26. Соединение по п. 1, где R² представляет собой -C(O)CH(NR^{lb}R^{lc})R^{la} или -C(O)CH



27. Соединение по п. 26, где R^2 представляет собой $-C(O)CH[N(C(O)OR^{lb})R^{lc}]R^{la}$.

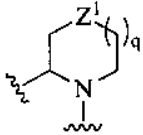
28. Соединение по п. 3, где R^{le} представляет собой водород.

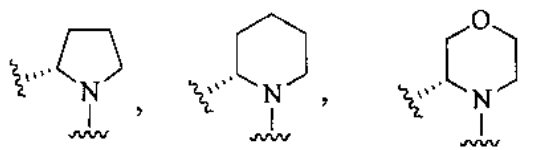
29. Соединение по п. 1, где R^{la} представляет собой водород, метил, изопропил, 2-метилпропил, 1-метилпропил, фенил или бензил.

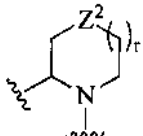
30. Соединение по п. 1, где R^{lb} представляет собой метил, этил, пропил или бутил.

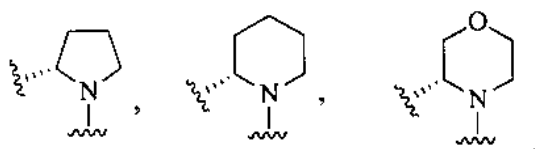
31. Соединение по п. 1, где R^{lc} представляет собой водород.

32. Соединение по п. 1, где R^{3a} представляет собой водород, хлор или фтор.

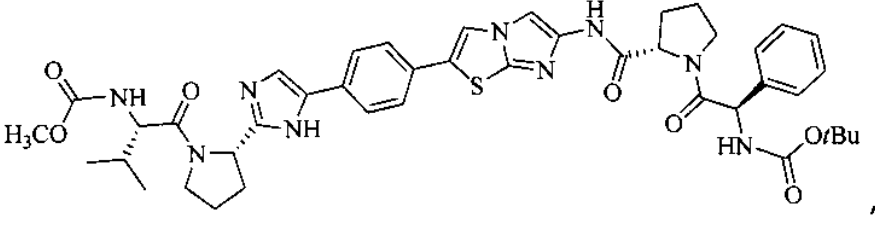
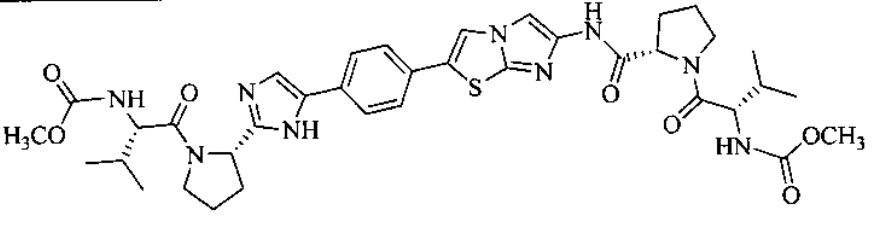
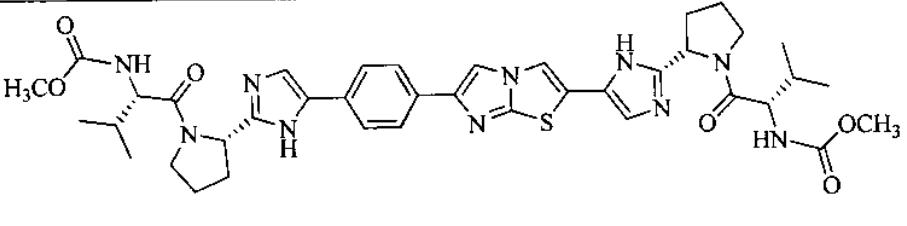
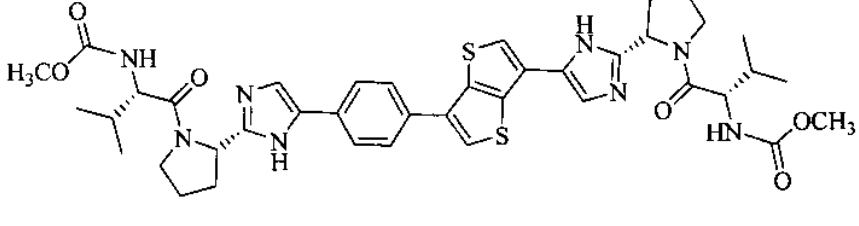
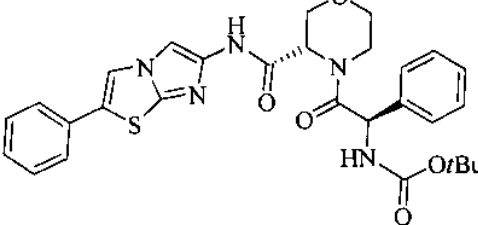
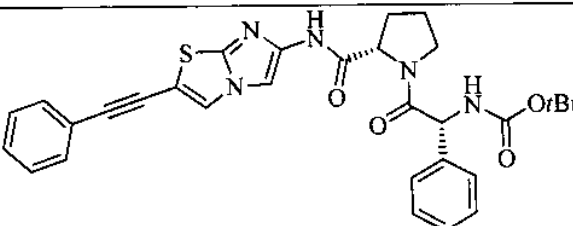
33. Соединение по п. 1, где группа  имеет структуру:

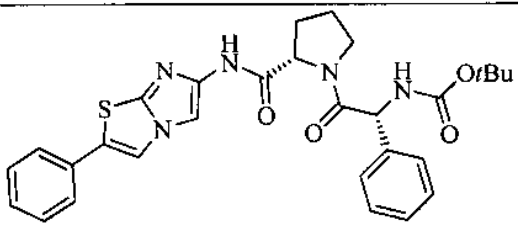
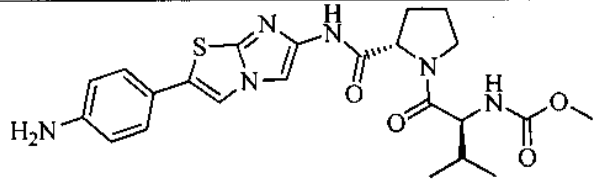
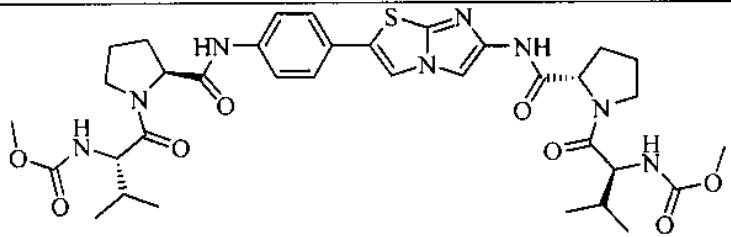
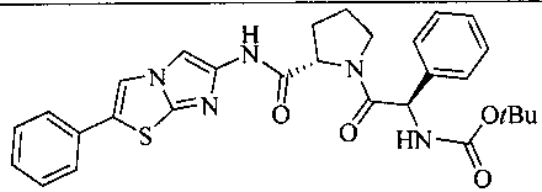
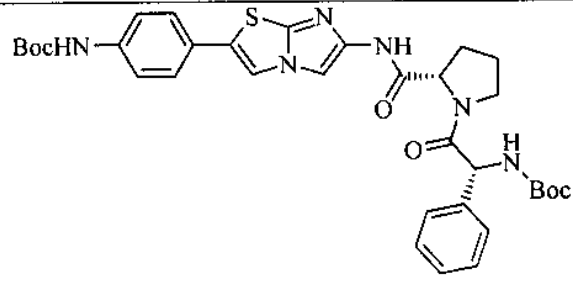
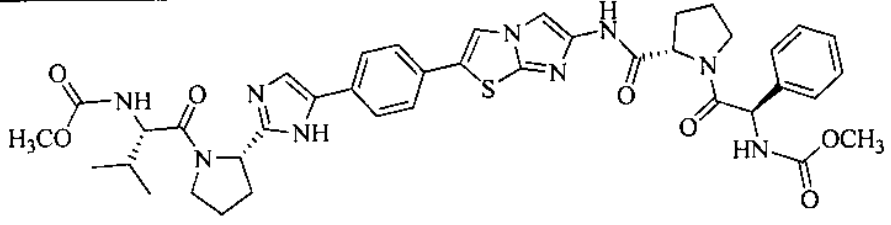


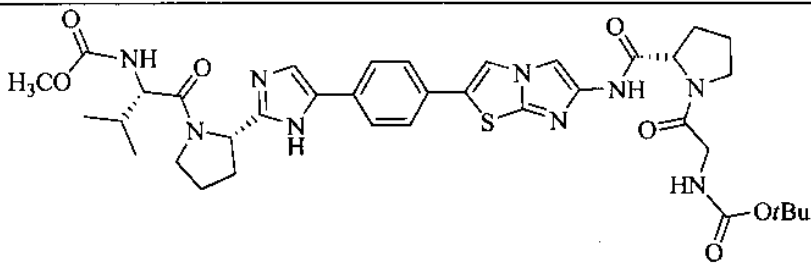
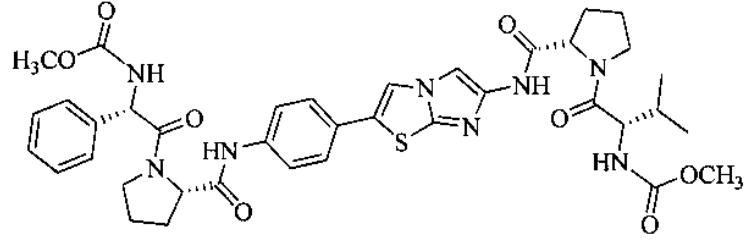
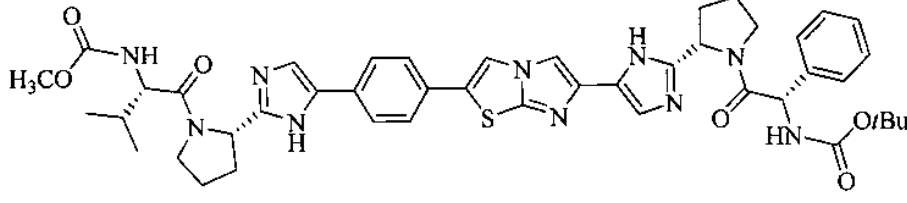
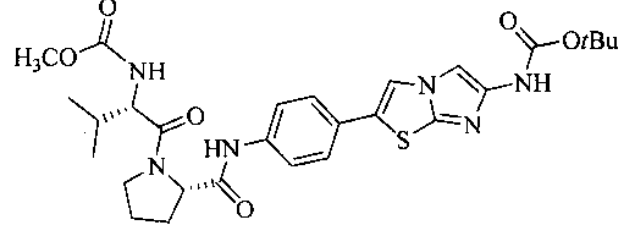
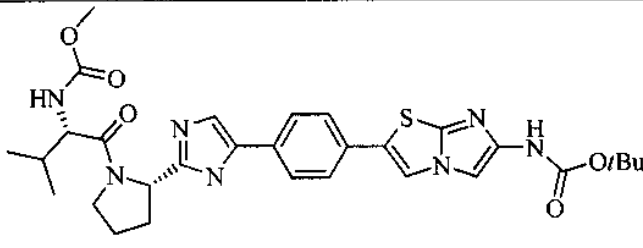
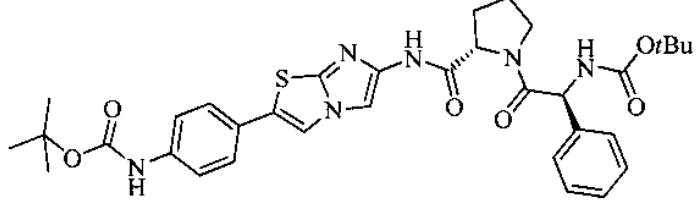
34. Соединение по п. 1, где группа  имеет структуру:

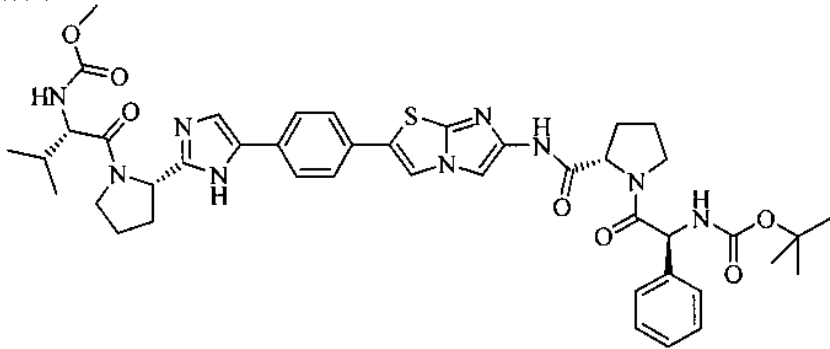
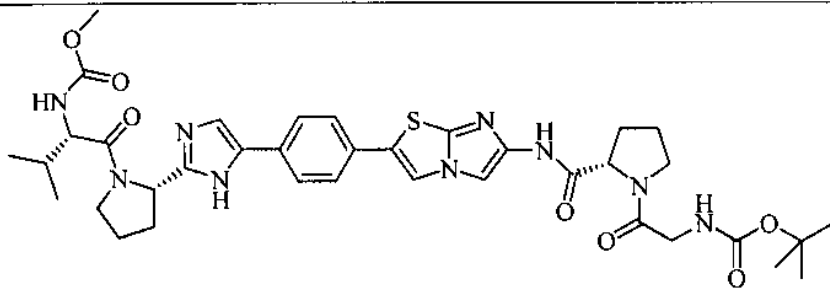
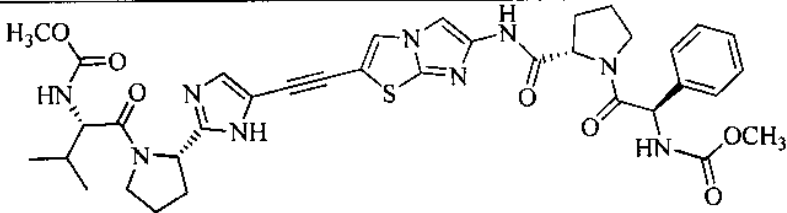
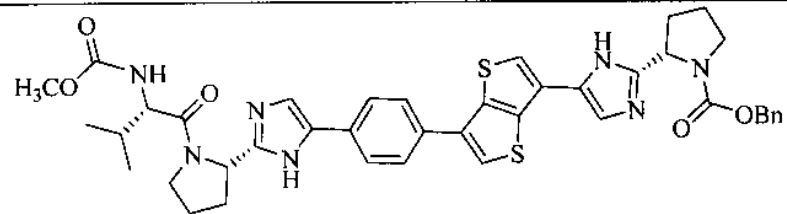
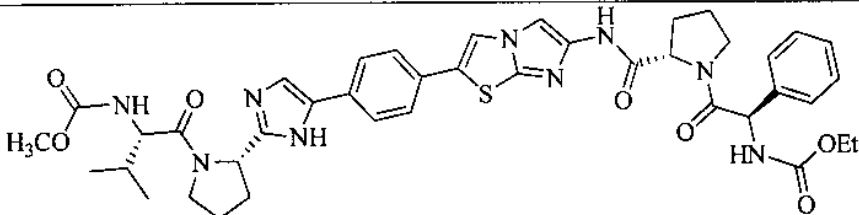
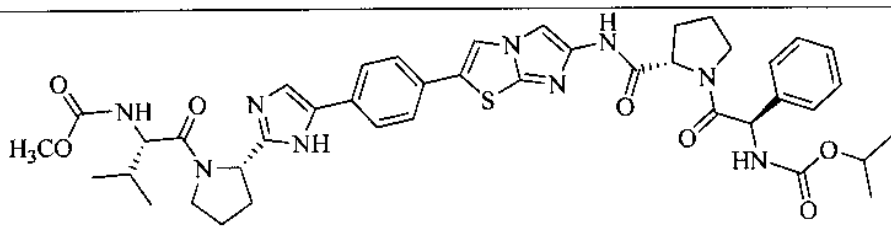


35. Соединение, выбранное из:

5	A1	
10	A2	
15	A7	
20	A15	
25	A22	
30	A23	
35		
40		
45		

5	A24	
10	A25	
15	A26	
20	A27	
25	A29	
30	A30	

5 A31	
10 A32	
15 A33	
20 A34	
25 A35	
30 A36	

5 10	A37	
15 20	A38	
25	A39	
30	A49	
35 40	A55	
45	A56	

5

10

15

20

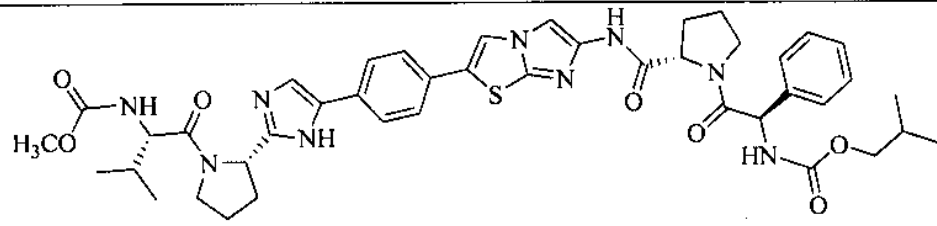
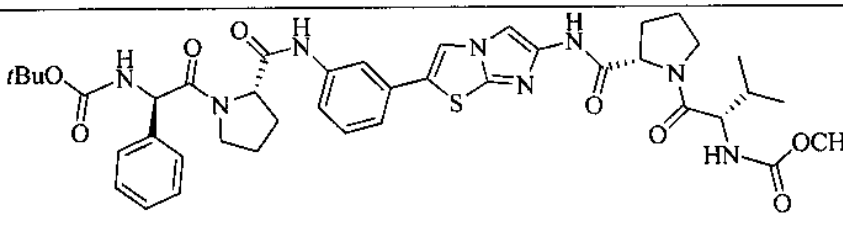
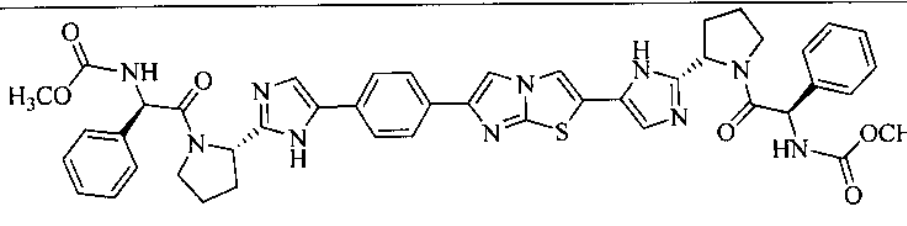
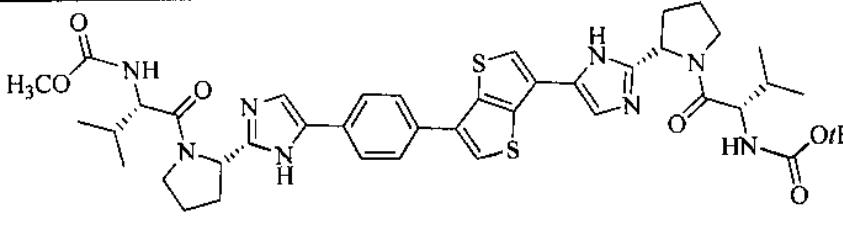
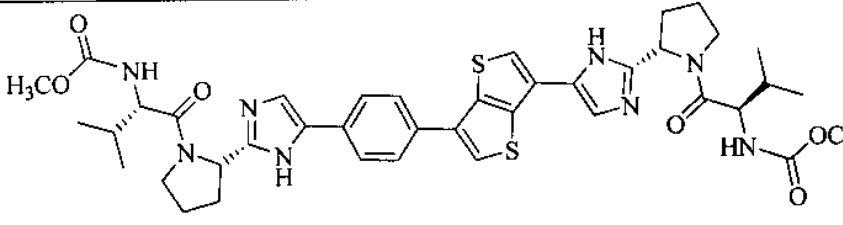
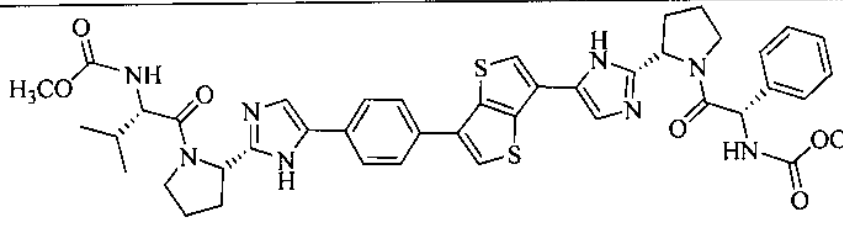
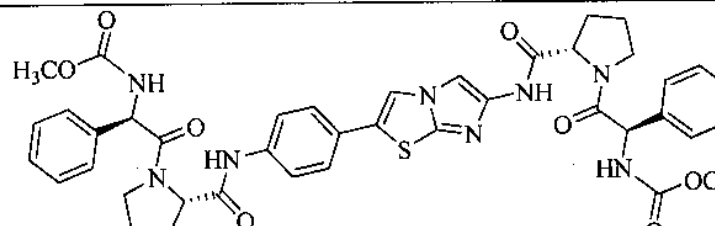
25

30

35

40

45

5	A57	
10	A58	
15	A60	
20	A76	
25	A77	
30	A78	
35	A79	
40		
45		

5

10

15

20

25

30

35

40

45

5	A80	
10	A82	
15	A84	
20	A86	
25	A87	
30	A87	
35	A87	
40	A93	
45	A101	

5

10

15

20

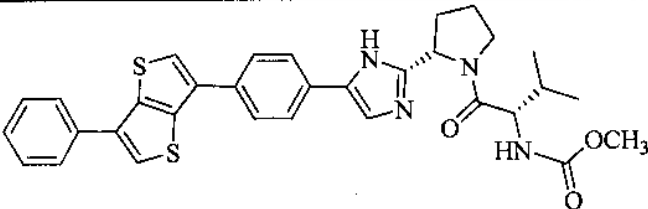
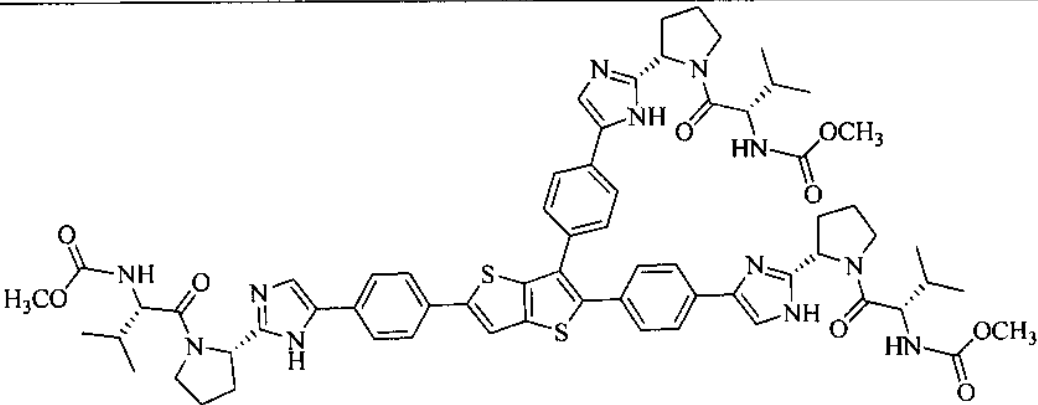
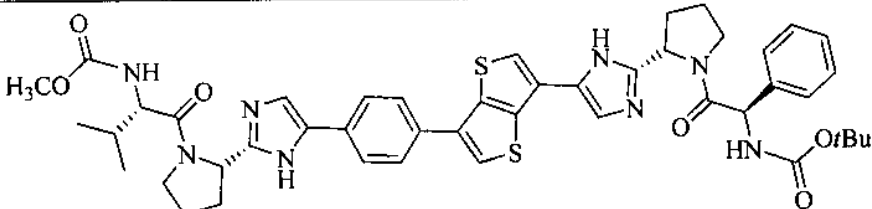
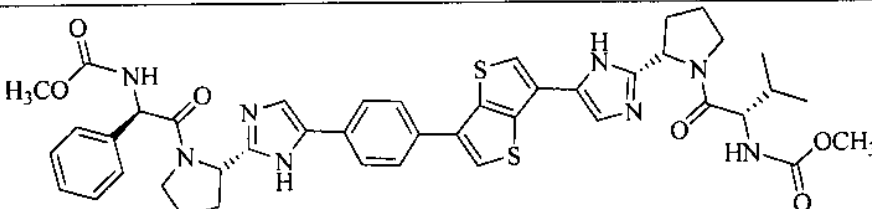
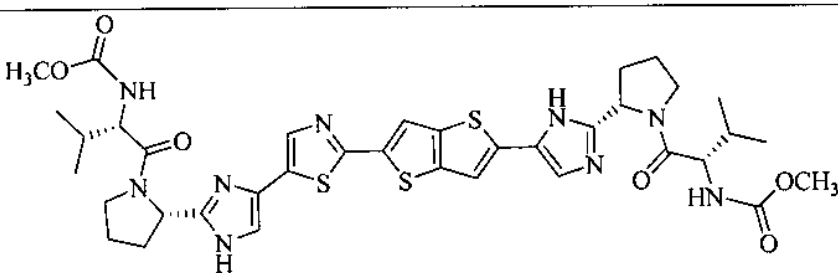
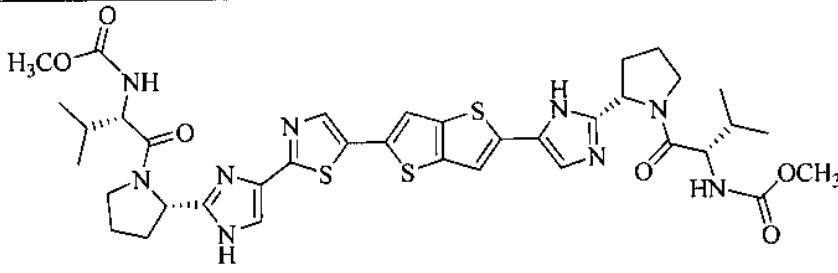
25

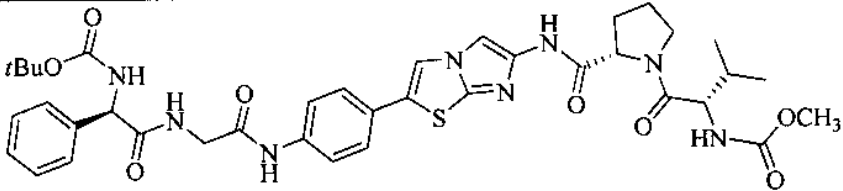
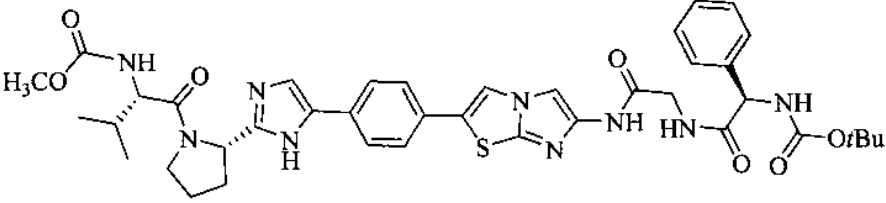
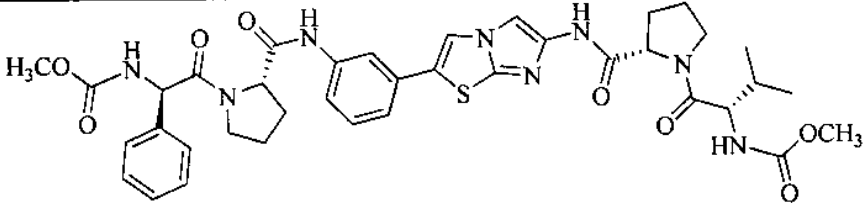
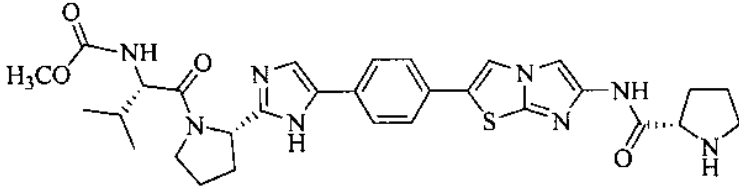
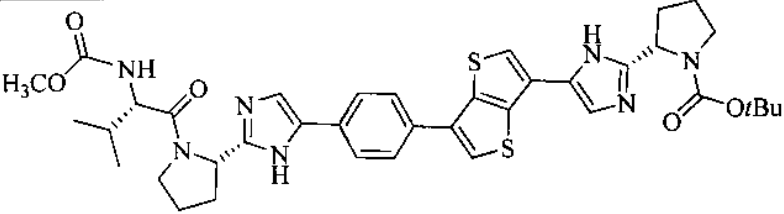
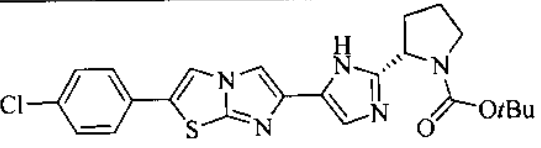
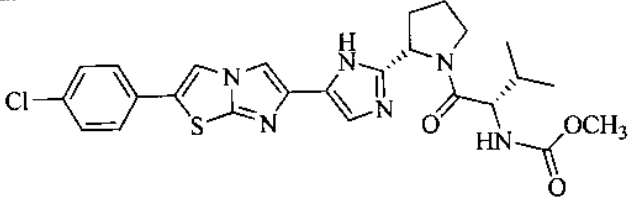
30

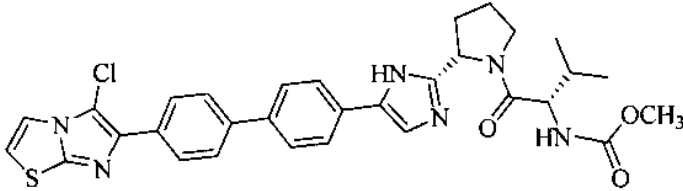
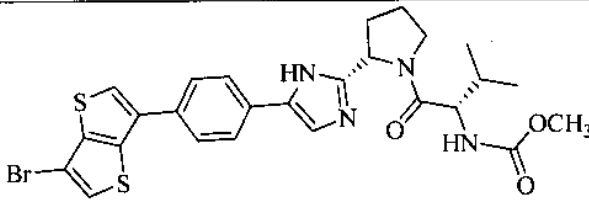
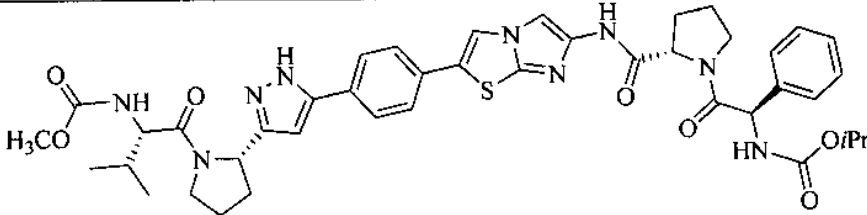
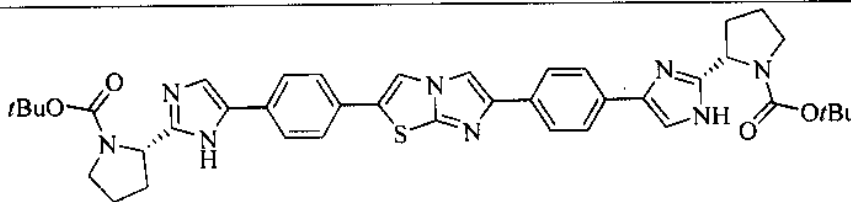
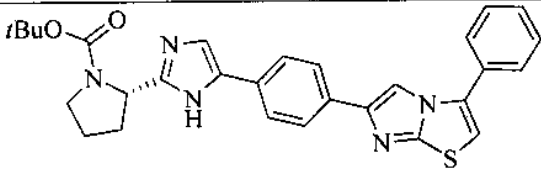
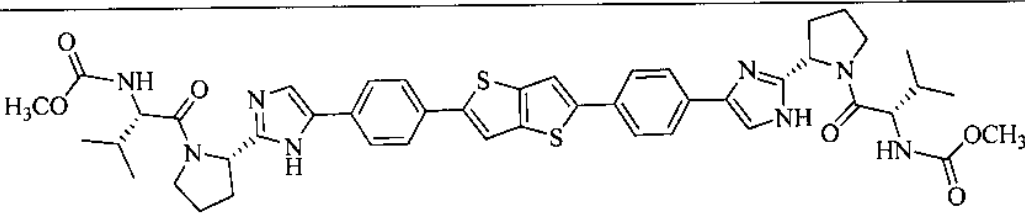
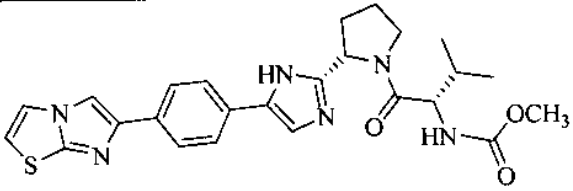
35

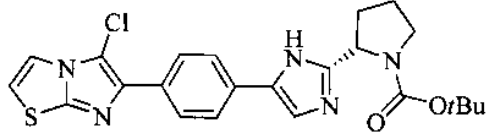
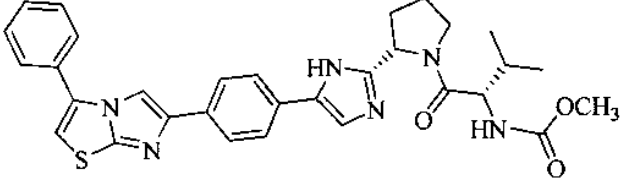
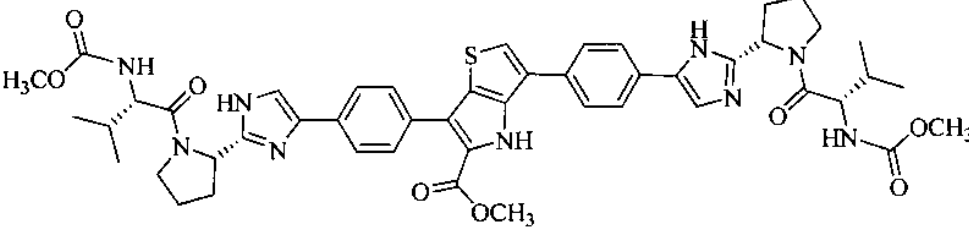
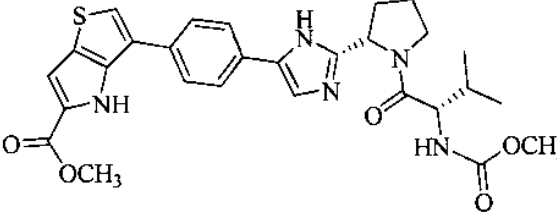
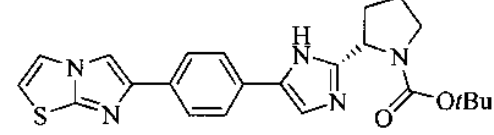
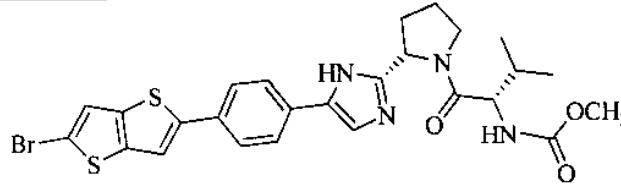
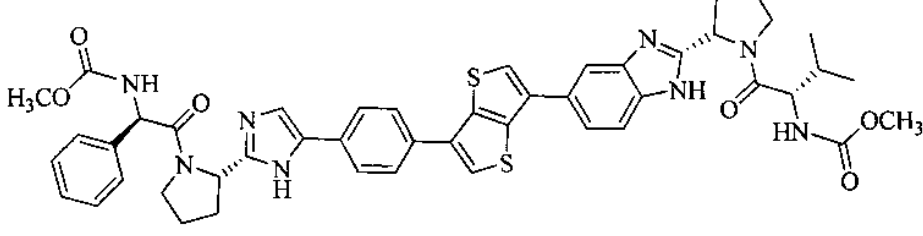
40

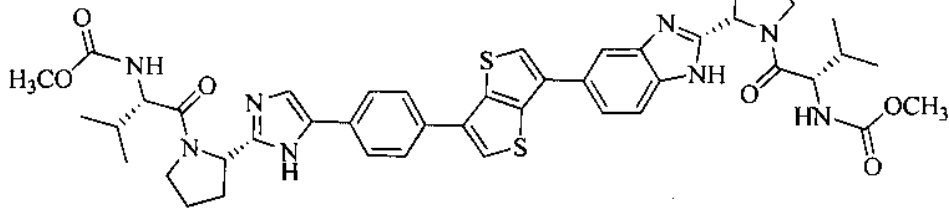
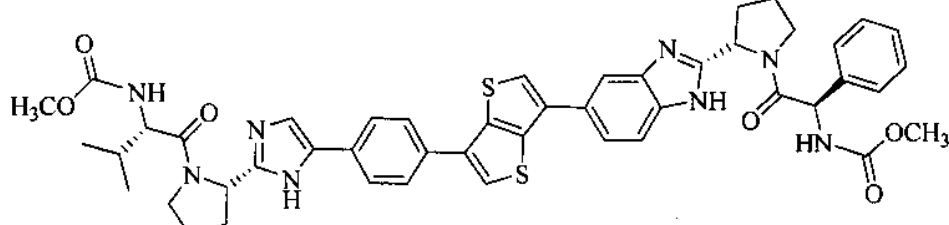
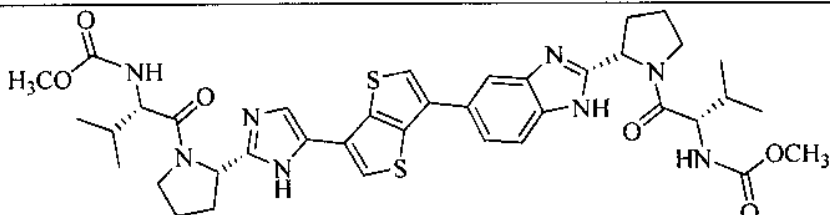
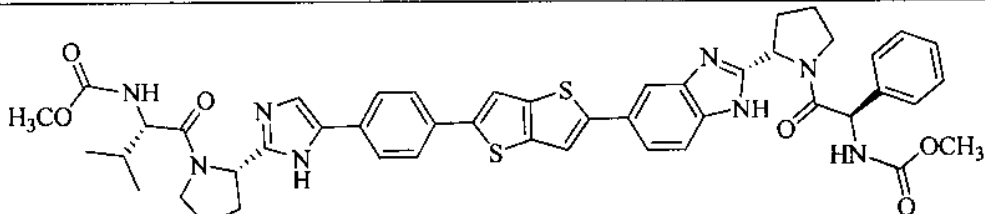
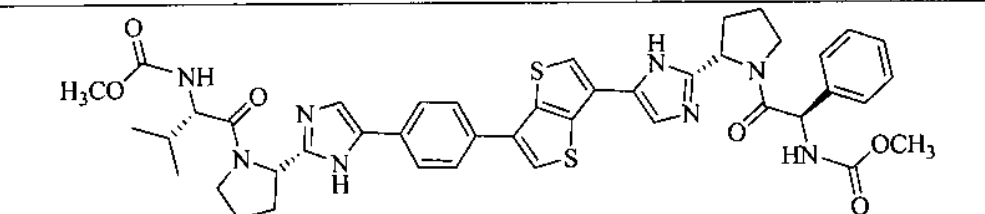
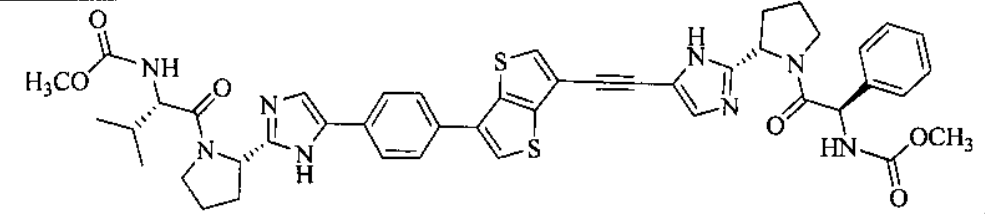
45

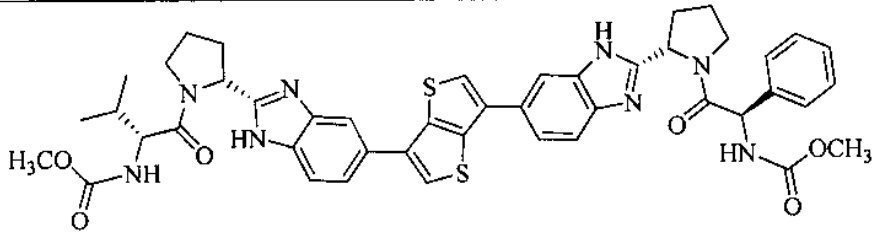
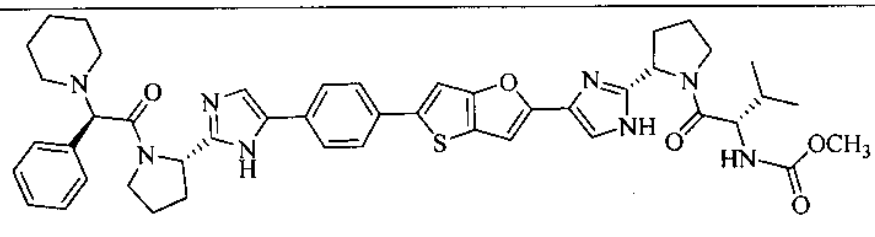
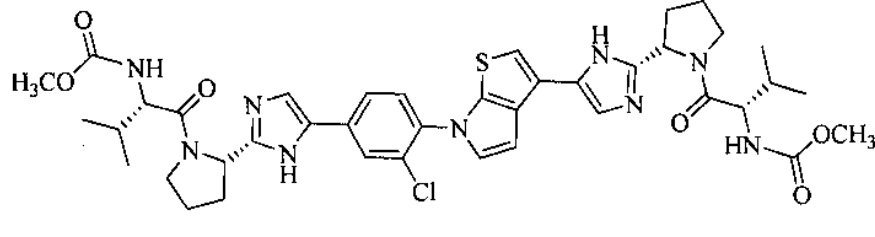
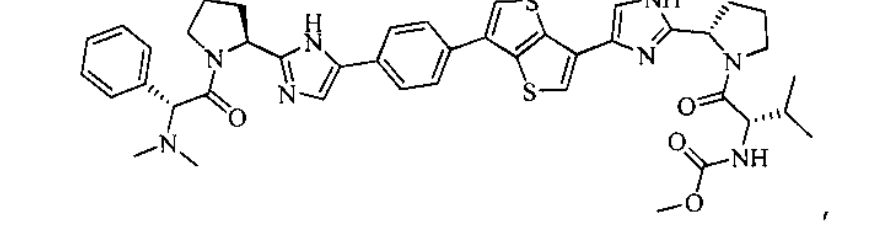
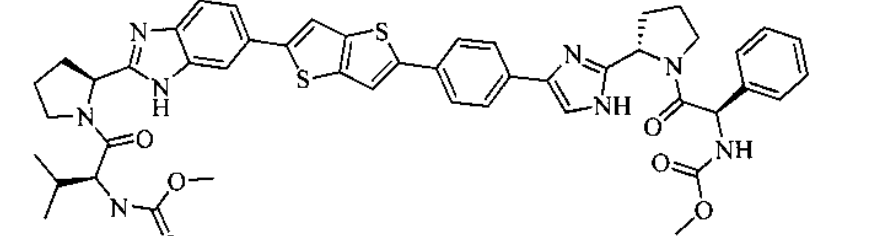
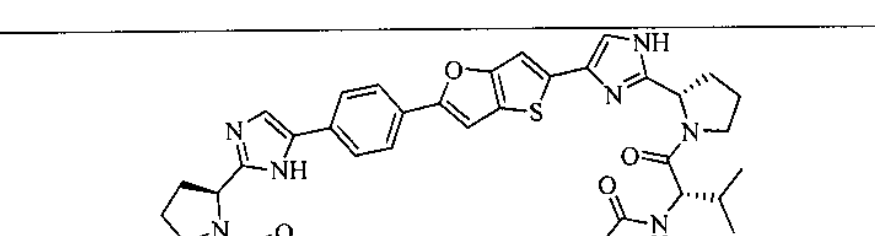
5 A103	
10 A105	
15 A111	
20 A114	
25 A130	
30 A132	

5	A147	
10	A148	
15	A149	
20	A150	
25	A151	
30	A152	
35	A153	
40		
45		

5	A154	
10	A155	
15	A156	
20	A157	
25	A158	
30	A159	
35	A160	

A161	
A162	
A163	
A164	
A167	
A168	
A169	

5	A171	
10	A172	
15	A173	
20	A174	
25	A194	
30	A200	
35	A206	

5	A208	
10	A212	
15	A213	
20	A214	
25	A215	
30	A218	
35		или
40		
45		

и его фармацевтически приемлемые соли.

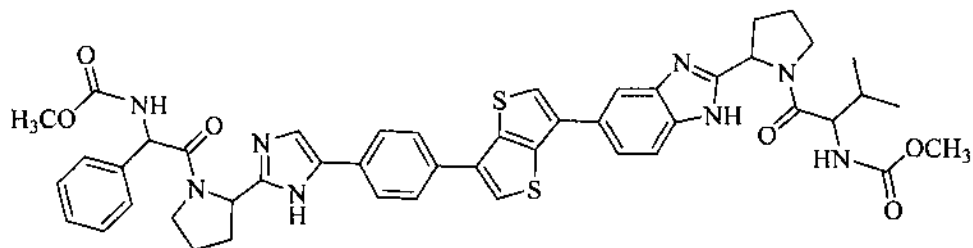
36. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении вируса гепатита С, содержащая терапевтически эффективное количество

соединения по любому из пп. 1-35 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

37. Способ лечения или профилактики инфекции HCV у субъекта, который включает введение субъекту соединения по любому из пп. 1-35.

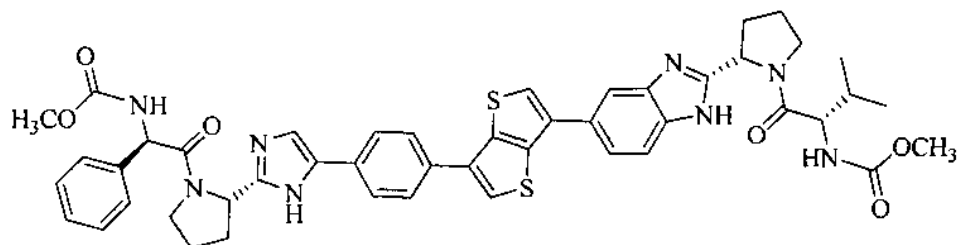
38. Способ по п. 37, где субъектом является человек.

39. Соединение следующей формулы:

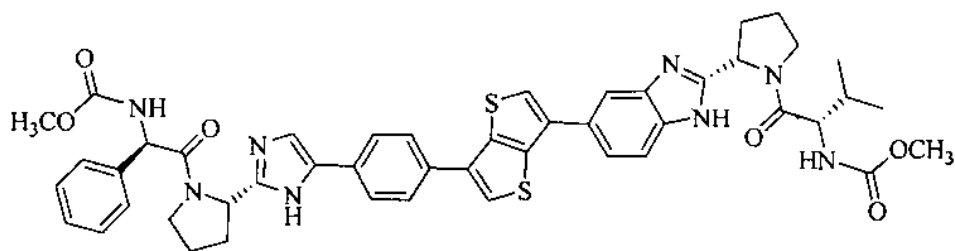


или его фармацевтически приемлемая соль.

40. Соединение следующей формулы:



41. Фармацевтически приемлемая соль соединения



42. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении вируса гепатита С, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п. 39 или 40 или терапевтически эффективное количество его фармацевтически приемлемой соли по п. 41 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

43. Способ лечения или профилактики инфекции HCV у субъекта, который включает введение субъекту соединения по п. 39 или 40 или его фармацевтически приемлемой соли по п. 41.