

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092733 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.19

(22) Дата подачи заявки
2019.07.12

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ PD-1/PD-L1

(31) 62/697,932; 62/747,033; 62/808,763

(32) 2018.07.13; 2018.10.17; 2019.02.21

(33) US

(86) PCT/US2019/041657

(87) WO 2020/014643 2020.01.16

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Актудианакис Евангелос, Чо Аесоп,
Грауп Майкл, Лад Латешкумар
Тхакорлал, Мачикао Телло Пауло А.,
Медли Джонатан Уильям, Метобо
Самуэль Е., Надутхамби Деван,
Филлипс Бартон В., Симонович Скотт
Престон, Ван Пейюань, Уоткинс
Уильям Дж., Сюй Цзе, Ян Кинь Шин,
Цибенхаус Кристофер Аллен (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены соединения и способы применения указанных соединений по отдельности или в комбинации с дополнительными агентами и композиций указанных соединений для лечения рака.

A1

202092733

202092733

A1

ИНГИБИТОРЫ PD-1/PD-L1

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с § 119(e) тома 35 Свода законов США на основании предварительной заявки на патент США № 62/697,932, поданной 13 июля 2018 г., 62/747,033, поданной 17 октября 2018 г., и 62/808,763, поданной 21 февраля 2019 г. каждая из которых тем самым полностью включена посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение в целом относится к соединениям, подходящим для применения в качестве ингибиторов PD-1, PD-L1 или взаимодействия PD-1/PD-L1. В настоящем документе предложены соединения, композиции, содержащие такие соединения, и способы их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Белок программируемой клеточной смерти 1 (CD279) представляет собой рецептор на Т-клетках, который, как было показано, подавляет активирующие сигналы от Т-клеточного рецептора при связывании любым из его лигандов: лигандом белка программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1, CD274, B7-H1) или лигандом белка программируемой клеточной смерти 2 (PD-L2) (CD273, B7-DC). Когда Т-клетки, экспрессирующие белок программируемой клеточной смерти 1 (PD-1), контактируют с клетками, экспрессирующими его лиганды, функциональная активность в ответ на антигенные стимулы, включая пролиферацию, секрецию цитокинов и цитотоксичность, снижается. Взаимодействия PD-1/лиганд PD подавляют иммунные ответы при устранении инфекции или опухоли, или во время развития аутоотолерантности. Хроническая антигенная стимуляция, такая как имеющая место при опухолевом заболевании или хронических инфекциях, приводит к экспрессии Т-клетками повышенных уровней PD-1, которые являются дисфункциональными в отношении активности по отношению к хроническому антигену. Это называется «истощением Т-лимфоцитов». В-клетки также демонстрируют подавление и «истощение» PD-1/лиганда PD.

Было показано, что блокада лигирования PD-1/PD-L1 с использованием антител к PD-L1 восстанавливает и усиливает активацию Т-клеток во многих системах. У пациентов с раком на поздних стадиях терапия моноклональными антителами к PD-L1 оказывает положительный эффект. Доклинические модели опухолей и хронических инфекций на животных показали, что блокада пути PD-1/PD-L1 моноклональными антителами может усиливать иммунный ответ и приводить к отторжению опухоли или борьбе с инфекцией. Противоопухолевая иммунотерапия посредством блокады PD-1/PD-L1 может усиливать терапевтический иммунный ответ на ряд гистологически различных опухолей.

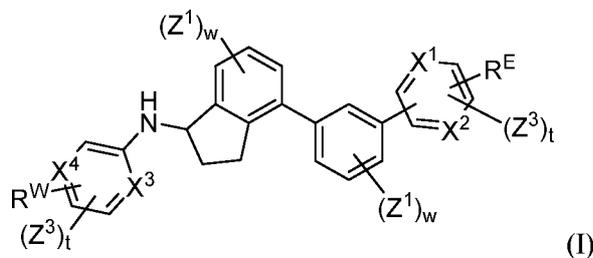
Вмешательство во взаимодействие PD-1/PD-L1 также показало повышенную активность Т-клеток в системах с хронической инфекцией. Инфекция, вызванная вирусом хронического лимфоцитарного хориоменингита, у мышей также демонстрирует улучшенный клиренс вируса и

восстановление иммунитета в результате блокады PD-L1. Гуманизированные мыши, инфицированные ВИЧ-1, демонстрируют усиленную защиту от вирусемии и вирусного обеднения CD4+ Т-клетками. Блокада PD-1/PD-L1 с помощью моноклональных антител к PD-L1 может восстанавливать *in vitro* антигенспецифическую функциональность Т-клеток у пациентов с ВИЧ, пациентов с гепатитом С (HCV) или пациентов с гепатитом В (HBV).

Соответственно, требуются агенты, блокирующие PD-1, PD-L1 и/или взаимодействие PD-1/PD-L1. Особенно желательны низкомолекулярные агенты, блокирующие или ингибирующие PD-1, PD-L1 и/или взаимодействие PD-1/PD-L1. Заявители обнаружили низкомолекулярные соединения, которые обладают активностью ингибиторов PD-1, PD-L1 или ингибиторов взаимодействия PD-1 и PD-L1, и, таким образом, могут подходить для лечения пациентов, страдающих раком.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-NO_2$, циано, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил или $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил; и

где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена и циано;

каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

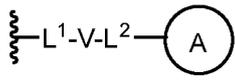
каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R^N ;

и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C₃₋₈ циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо
 выбранными из оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a, галогена, циано, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆-
 цианоалкила, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -SO₂NR^aR^b, -
 NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b и -C₃₋₈ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой -C₁₋₆ алкилNR¹R², -OC₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆-
 алкилNR¹R²,

-NR^aC₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкилC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆ алкилC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆
 алкилC(O)OR¹,

-SC₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкилOR^a или  ;

где:

L¹ независимо представляет собой связь, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

V независимо выбран из связи, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо
 замещен -OR^a, галогеном, циано, -NR^aR^b или -C₃₋₈ циклоалкилом;

L² независимо представляет собой связь, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или
 гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно
 замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a,
 галогена, циано, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ галогеналкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆
 алкинила,

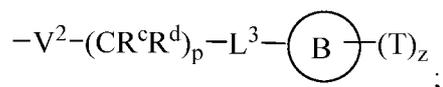
-O-C₁₋₆ галогеналкила, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆ цианоалкила, -
 C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -C(O)N(R^a)OR^b, -
 S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b,
 C₃₋₈ циклоалкила и -C₁₋₆ алкилC₃₋₈ циклоалкила; и

где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно
 независимо замещена -OR^a, галогеном, циано, -NR^aR^b или -C₃₋₈
 циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

каждый из R^E и R^W независимо представляет собой -NR¹R², -C₁₋₆ алкилNR¹R², -O-C₁₋₆ алкилNR¹R²,
 -C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆ алкилNR¹R², -NR^a-C₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкилN⁺R¹R²R³, -S-C₁₋₆ алкилNR¹R²,
 -C(O)NR¹R², -S(O)₂R^a, -(CH₂)_uS(O)₂NR¹R², -(CH₂)_uNR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂NR^aC₁₋₆ алкилNR¹R²,
 -NR^aS(O)₂C₁₋₆ алкилNR¹R², -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_uN⁺R¹R²O⁻, -(CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d,

$-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{R}^c\text{R}^d\text{O}^-$, $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{O}[\text{NR}^a\text{R}^b][\text{NR}^c\text{R}^d]$, $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)_2$, $-(\text{CH}_2)_u\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$,
 $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$, $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b(\text{OR}^a)$ или



где:

5 V^2 независимо представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^a-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a-$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})-$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1-$ или $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2-$;

L^3 независимо представляет собой связь, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^a-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a-$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})-$,
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1-$ или $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2-$;

кольцо В независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

10 Т независимо представляет собой водород, $-\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$, $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ или $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^e$;

р независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равно 0, 1, 2, 3 или 4;

15 z равно 0, 1, 2 или 3; и

где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R^E или R^W необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{NR}^a\text{R}^b$, галогена, циано, оксо, $-\text{OR}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкила, $-\text{C}_{1-6}$ цианоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-\text{C}_{1-6}$ гидроксипалкила, $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкила и $-\text{C}_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

20 при условии, что по меньшей мере один из V^2 , L^3 , кольца В и Т содержит атом азота;

каждый R^1 независимо выбран из водорода, $-\text{C}_{1-8}$ алкила, $-\text{C}_{2-6}$ алкенила, $-\text{C}_{2-6}$ алкинила, $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-\text{C}_{1-6}$ алкиларила, $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарила, $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}_{2-6}$ алкенил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ и $-\text{C}_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

25 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-\text{OR}^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил OR^a , $-\text{C}_{1-6}$ цианоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ и $-\text{C}_{1-6}$ алкил $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$;

30

каждый R^2 независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил-OR^a, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a и $-C_{2-6}$ алкенилC(O)OR^a;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
 5 необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR^a, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкилOR^a, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкилC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^aR^b, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

10 или R¹ и R² объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, -OR^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкилOR^a, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкилC(O)R^a, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^aR^b;

каждый R³ независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C_{1-6}$ алкилари, $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклил, $-C_{2-6}$ алкил-OR^a, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a или $-C_{2-6}$ алкенилC(O)OR^a;

каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

25 или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из -OR^f, циано, галогена, $-C_{1-6}$ алкилOR^f, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)R^f, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^f, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилNR^fR^g, $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)NR^fR^g, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^f, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^fR^g, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

30 каждый R^c независимо выбран из водорода, -OH, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$

35 алкилгетероциклила;

каждый R^e независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, $-O$ -арила, $-O$ -гетероарила, $-O$ -гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^f$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^fR^g$;

5 каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила; и

каждый R^g независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$

10 алкилгетероциклила.

В настоящем документе также предложены соединения из таблицы 1А или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер.

В настоящем документе также предложены соединения из таблицы 1В или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер.

15 В настоящем изобретении предложен способ ингибирования PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе (например, формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (V), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC) или (VID)), или его

20 фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера.

В настоящем изобретении предложен способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически

25 приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера.

В одном из вариантов осуществления предложено применение соединения, раскрытого в настоящем документе (например, соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси

30 стереоизомеров, сольвата или таутомера для лечения у пациента состояния, поддающегося лечению посредством ингибирования PD-1, PD-L1 или взаимодействия PD-1/PD-L1, например, рака.

В одном из вариантов осуществления предложено применение соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера для лечения у пациента рака

35 или состояния, поддающегося лечению посредством ингибирования PD-1, PD-L1 или взаимодействия PD-1/PD-L1, включающее введение указанному нуждающемуся в этом пациенту

указанного соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера.

В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения рака, где рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, почечноклеточный рак, рак легкого, рак яичника, рак шейки матки, рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, меланому, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, рак головного мозга, рак костей, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого или рак ободочной кишки, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера.

В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения у пациента рака или состояния, поддающегося лечению посредством ингибирования PD-1, PD-L1 или взаимодействия PD-1/PD-L1, выбранного из рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака почки, почечноклеточного рака, рака легкого, рака яичника, рака шейки матки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, меланомы, нейроэндокринного рака, рака ЦНС, рака головного мозга, рака костей, саркомы мягких тканей, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого или рака ободочной кишки, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, дополнительно включающий введение нуждающемуся в этом пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента или вида терапии. В отдельных вариантах осуществления указанный дополнительный противораковый агент или вид терапии выбран из ниволумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, ипилимумаба, химиотерапии, радиационной терапии и резекционной терапии.

В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения вируса гепатита В (HBV), включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера.

В одном из вариантов осуществления предложено соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер для лечения рака или состояния у пациента, выбранного из лимфомы, множественной миеломы и лейкоза. Дополнительные заболевания или состояния, подлежащие лечению, включают, не ограничиваясь перечисленным,

острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), хронический миелоидный лейкоз (CML), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL),
5 мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер в комбинации с по
10 меньшей мере одним дополнительным противораковым агентом, выбранным из ритуксана, доксорубицина, гемцитабина, ниволумаба, пембролизумаба и ипилимумаба.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер в комбинации с по
15 меньшей мере одним дополнительным ингибитором иммунных контрольных точек, выбранным из ниволумаба, пембролизумаба, атезолизумаба и ипилимумаба.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, и фармацевтически приемлемый носитель или
20 вспомогательное вещество.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, и по меньшей мере один дополнительный
25 противораковый агент и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, по меньшей мере один дополнительный
30 терапевтический агент, подходящий для лечения инфекции вируса гепатита В (HBV), и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен набор, включающий соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе,
35

или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, этикетку и/или инструкции по применению указанного соединения для лечения рака или заболевания или состояния, опосредованного активностью PD-1, PD-L1 или взаимодействием PD-1/PD-L1.

5 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен набор, включающий соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, по меньшей мере один дополнительный противораковый агент, этикетку(и) и/или инструкции по применению указанного соединения(ий) для лечения заболевания или состояния, опосредованного активностью PD-1, PD-L1 или взаимодействием PD-1/PD-L1.

10 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретение относится к готовым изделиям, включающим соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер; и контейнер. В одном из вариантов осуществления контейнер может представлять собой флакон, сосуд, ампулу, предварительно заполненный шприц или пакет для внутривенного вливания.

15 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, для применения в терапии.

20 В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, для получения лекарственного средства для лечения рака.

25 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

В контексте настоящего изобретения следующие слова и фразы обычно имеют значения, указанные ниже, если специально не указано иное или контекст, в котором они используются, не указывает на иное.

30 В следующем описании приведены иллюстративные способы, параметры и т. п. Однако следует понимать, что такое описание не имеет ограничительного характера в отношении объема настоящего изобретения, а приведено лишь в качестве описания иллюстративных вариантов осуществления.

35 В контексте настоящего описания следующие слова, фразы и обозначения обычно имеют значения, указанные ниже, если контекст, в котором они используются, не указывает на иное.

Дефис («-»), который не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-C(O)NH_2$ присоединен через атом углерода. Дефис в начале или в конце химической группы приводится лишь для удобства; химические группы могут быть изображены с одним или несколькими дефисами или без них без 5 потери их обычного значения. За исключением случаев, когда это требуется химически или структурно, написание или название химической группы не обозначает и не подразумевает никакую направленность.

Волнистая линия на химической группе, как показано ниже, например,  обозначает 10 точку присоединения, т. е. демонстрирует разорванную связь, с помощью которой группа соединяется с другой описанной группой.

Приставка «C_{u-v}» обозначает, что следующая группа имеет от *u* до *v* атомов углерода. Например, «C₁₋₆ алкил» обозначает, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода.

Упоминание «приблизительного» значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты осуществления, относящиеся к этому значению или параметру 15 как таковым. В отдельных вариантах осуществления термин «приблизительно» включает указанное количество $\pm 10\%$. В других вариантах осуществления термин «приблизительно» включает указанное количество $\pm 5\%$. В других отдельных вариантах осуществления термин «приблизительно» включает указанное количество $\pm 1\%$. Также термин «приблизительно X» включает описание «X». Кроме того, формы единственного числа включают форму 20 множественного числа, если из контекста явным образом не следует иное. Таким образом, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники.

Термин «замещенный» означает, что любой один или более (например, от одного до трех 25 или от одного до пяти) атомов водорода в указанном атоме или группе заменены одним или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) заместителями, отличными от водорода, при условии, что не превышена обычная валентность указанного атома. Один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) заместителей включают, не ограничиваясь перечисленным, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, аминокс, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, 30 карбоксил, сложный эфир карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, гетероалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, гидроксид, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил, сульфоновую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации. Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, присоединяемыми до 35 бесконечности (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной

группой, и т. д.), не включены в настоящий документ, независимо от того, являются ли заместители одинаковыми или разными. Если не указано иное, максимальное количество последовательных замещений в соединениях, описанных в настоящем документе, равно трем.

Например, последовательные замещения замещенных арильных групп двумя другими

5 замещенными арильными группами ограничены ((замещенный арил)замещенный арил)замещенным арилом. Аналогичным образом, приведенные выше определения не включают недопустимые схемы замещения (например, метил, замещенный 5 фторами, или гетероарильные группы, имеющие два соседних атома кислорода в кольце). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалисту в данной области техники. Термин «замещенный»,
10 когда он используется для модификации химической группы, может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе. Например, термин «замещенный арил» включает, не ограничиваясь перечисленным, «алкиларил». Если не указано иное, если группа описана как необязательно замещенная, любые заместители группы сами по себе являются незамещенными.

15 «Замещенная» группа также включает варианты осуществления, в которых монаорадикальный заместитель связан с одним атомом замещенной группы (например, с образованием разветвления), а также включает варианты осуществления, в которых заместитель может быть бирадикальной мостиковой группой, связанной с двумя соседними атомами замещенной группы, тем самым образуя конденсированное кольцо на замещенной группе.

20 «Алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В контексте настоящего документа алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т. е. C₁₋₂₀ алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т. е. C₁₋₈ алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т. е. C₁₋₆ алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т. е. C₁₋₄ алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил,
25 неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, назван химическим названием или идентифицирован молекулярной формулой, могут охватываться все позиционные изомеры, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, «бутил» включает н-бутил (т. е. -
(CH₂)₃CH₃), втор-бутил (т. е.
30 -CH(CH₃)CH₂CH₃), изобутил (т. е. -CH₂CH(CH₃)₂) и трет-бутил (т. е. -C(CH₃)₃); а «пропил» включает н-пропил (т. е. -(CH₂)₂CH₃) и изопропил (т. е. -CH(CH₃)₂).

«Алкенил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C₂₋₂₀ алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C₂₋₈ алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C₂₋₆ алкенил) или от 2 до
35 4 атомов углерода (т. е. C₂₋₄ алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

«Алкинил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т. е. C_{2-20} алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т. е. C_{2-8} алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т. е. C_{2-6} алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т. е. C_{2-4} алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

«Алкокси» относится к группе «алкил-О-» или «О-алкил». Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

«Галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, как определено выше, в которой один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) атомов водорода заменены галогеном.

«Амино» относится к группе $-NR^yR^z$, где R^y и R^z независимо выбраны из водорода, алкила, галогеналкила, циклоалкила, арила, гетероциклила или гетероарила; каждый из которых может быть необязательно замещенным.

«Арил» относится к монарадикальной или бирадикальной ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклической) или несколько колец (например, бициклической или трициклической), включая конденсированные кольцевые системы, в которых одно или более (например, одно, два или три) конденсированных кольца являются полностью или частично ненасыщенными. В контексте настоящего документа арил имеет от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-20} арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-12} арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-10} арил). Неограничивающие примеры арильных групп, используемых в настоящем документе, включают фенил, нафтил, флуоренил, инданил, тетрагидроинданил и антрил. Арил, однако, никоим образом не охватывает и не перекрывается с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или более арильных групп конденсированы с гетероарильным кольцом, полученная кольцевая система представляет собой гетероарил. Классификация группы как моно- или бирадикальной показывает, оканчивается ли цепь арильной группой (монарадикал), или же арильная группа находится внутри цепи (бирадикал). Вышеприведенное определение не исключает дополнительных заместителей в арильной группе. Например, в контексте настоящего документа арильная группа в «А-арил-В» представляет собой бирадикал, тогда как арильная группа в «А-В-арил» является монарадикальной, хотя в каждой арильной группе могут присутствовать дополнительные заместители.

Термин «алкилсульфинил» относится к группе $-S(O)$ -алкил, где алкил представляет собой такой, как определено выше, и включает необязательно замещенные алкильные группы, как также определено выше.

Термин «алкилсульфонил» относится к группе $-S(O)_2$ -алкил, где алкил представляет собой такой, как определено выше, и включает необязательно замещенные алкильные группы, как также определено выше.

«Циклоалкил» относится к насыщенной или частично насыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. В контексте настоящего документа циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-20} циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-12} циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-10} циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-8} циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C_{3-6} циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. В контексте настоящего документа термин «циклоалкенил» относится к неароматической карбоциклической (частично насыщенной циклической алкильной) группе, имеющей по меньшей мере одну двойную связь.

«Цианоалкил» относится к алкильной группе, замещенной циано (CN).

«Галоген» включает фтор, хлор, бром и иод.

Термин «галогеналкил» относится к монадиалу или бирадиалу, имеющему указанные атомы углерода алкильной группы, где один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) атомов водорода замещены галогеном. Примеры галогеналкильных групп включают $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHFCH_2F$, $-CF_2-$, $-CHF-$ и т. п.

Аналогичным образом термин «галогеналкокси», например, $-O-C_{1-3}$ галогеналкил, относится к алкоксигруппе, в которой один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) атомов водорода алкильной группы замещены галогеном. Примеры галогеналкоксигрупп включают $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHFCH_2F$ и т. п. Специалисту в данной области известно, что аналогичные определения применимы к аналогам алкенила и алкинила (например, C_2 -галогеналкенилу, $-O-C_2$ -галогеналкинилу).

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) атомов водорода при атомах углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными группами. Термин «гетероалкил» включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, содержащую углерод и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными группами. Гетероатомные группы включают, не ограничиваясь перечисленным, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ и т. п., где R представляет собой H, алкил, арил, циклоалкил, гетероалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из которых может быть необязательно замещенным. Примеры гетероалкильных групп включают $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$ и $-CH_2NRCH_3$, где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых

может быть необязательно замещенным. В контексте настоящего документа гетероалкил включает от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

«Гетероарил» относится к монорадикальной или бирадикальной ароматической группе, имеющей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Данный термин включает конденсированные кольцевые системы, в которых одно или более (например, одно, два или три) конденсированных кольца являются полностью или частично ненасыщенными. В контексте настоящего документа гетероарил включает от 1 до 20 атомов углерода в кольце (например, C₁₋₂₀ гетероарил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (например, C₃₋₁₂ гетероарил) или от 3 до 8 атомов углерода в кольце (например, C₃₋₈ гетероарил); и от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранные из азота, кислорода и серы. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил, бензодиоксанил, индолинил и пиразолил. Классификация группы как моно- или бирадикальной показывает, оканчивается ли цепь гетероарильной группой (монорадикал), или же арильная группа находится внутри цепи (бирадикал). Вышеприведенное определение не исключает дополнительных заместителей в гетероарильной группе. Например, гетероарильная группа в «А-гетероарил-В» представляет собой бирадикал, тогда как гетероарильная группа в «А-В-гетероарил» является монорадикальной, хотя в каждой гетероарильной группе могут присутствовать дополнительные заместители. Гетероарил не охватывает арил, как определено выше, и не перекрывается с ним.

«Гетероциклил», «гетероцикл» или «гетероциклический» относится к насыщенной или ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Гетероциклоалкил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, связанными мостиком или спироциклическими. В контексте настоящего документа гетероциклил имеет от 2 до 20 атомов углерода в кольце (например, C₂₋₂₀ гетероциклил), от 2 до 12 атомов углерода в кольце (например, C₂₋₁₂ гетероциклил), от 2 до 10 атомов углерода в кольце (например, C₂₋₁₀ гетероциклил), от 2 до 8 атомов углерода в кольце (например, C₂₋₈ гетероциклил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (например, C₃₋₁₂ гетероциклил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (например, C₃₋₈ гетероциклил) или от 3 до 6 кольцевые атомы углерода (т. е. C₃₋₆ гетероциклил); имея от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце, или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранные из азота, серы или кислорода. Примеры гетероциклических групп включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, диоксоланил, азетидинил и морфолинил. В контексте настоящего документа термин «мостиковый гетероциклил» относится к четырех- или десятичленному циклическому фрагменту, связанному у двух несмежных атомов гетероциклила с

одним или более (например, 1 или 2) четырех-десяти-членными циклическими фрагментами, имеющими по меньшей мере один гетероатом, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего документа термин «мостиковый гетероциклоалкил» включает бициклические и трициклические кольцевые системы. Также в

5 контексте настоящего документа термин «спиро-гетероцикл» относится к кольцевой системе, в которой трех-десяти-членный гетероцикл имеет одно или более дополнительных колец, где одно или более дополнительных колец представляют собой трех-десяти-членный циклоалкил или трех-десяти-членный гетероцикл, где один атом одного или более дополнительных колец также является атомом трех-десяти-членного гетероцикла. Примеры спиро-гетероцикла

10 включают бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил.

Термин «гетероцикл», «гетероцикл» или «гетероциклический» включает монадиальные или бирадикальные насыщенные или ненасыщенные группы, имеющие одно кольцо или несколько конденсированных колец, имеющие от 3 до 12 атомов углерода, от 1 до 6

15 гетероатомов или от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, в кольце. Если группа не оканчивает молекулу, она является бирадикалом и толкуется как таковая, то есть также называется гетероциклиленом или гетероцикленом.

Термин «гетероцикл» включает гетероциклоалкильные группы (т. е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые

20 гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероцикл может представлять собой одно кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, связанными мостиком или спироциклическими. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклом, независимо от присоединения (т. е. оно может быть

25 связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, подразумевается, что термин «гетероцикл» охватывает любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, причем это кольцо может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Гетероцикл может содержать одну или более (например, одну или две) оксо- (=O или -O⁻) и/или тиоксогрупп (=S).

30 «Ацил» относится к группе -C(=O)R, где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещенным, как определено в настоящем документе. Примеры ацила включают формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

Термин «N-алкилированный» означает, что алкильная группа замещена одним из атомов

35 водорода монозамещенного амина или дизамещенной аминогруппы, или тризамещенной аминогруппы. Когда алкилирование происходит по тризамещенной аминогруппе, образуется соль

алкония, то есть на атоме азота создается положительный заряд. N-алкилирование обычно связано с замещением алкилом у кольцевого атома азота.

Термин «циано» относится к группе $-CN$.

Термин «оксо» относится к группе $=O$.

5 Термин «карбокси» относится к группе $-C(O)-OH$.

Термин «сложный эфир» или «карбоксильный сложный эфир» относится к группе $-C(O)OR$, где R представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, который может быть необязательно дополнительно замещен, например, алкилом, алкокси, галогеном, CF_3 , амино, замещенным амино, циано или $-S(O)_yR^z$, где R^z представляет собой алкил, арил или гетероарил, а у равно 0, 1 или 2.

Термин «замещенный амино» относится к группе $-NRR$, где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых может быть необязательно замещенным, или группу, как описано или проиллюстрировано в настоящем документе, или где обе группы R соединены с образованием гетероциклической группы (например, морфолино), как описано или проиллюстрировано в настоящем документе, которая также может быть необязательно замещенной.

Термин «амидо» относится к группе $-C(O)NRR$, где каждый R независимо представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых может быть необязательно замещенным, или группу, как описано или проиллюстрировано в настоящем документе, или где обе группы R соединены с образованием гетероциклической группы (например, морфолино), как описано или проиллюстрировано в настоящем документе, которая также может быть необязательно замещенной.

Термин «сульфоксид» относится к группе $-S(O)R$, где R представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещенным.

Термин «сульфон» относится к группе $-S(O)_2R$, где R представляет собой алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещенным.

В контексте настоящего документа термины «алкилциклоалкил», «алкиларил», «алкилгетероарил» и «алкилгетероциклил» предназначены для обозначения циклоалкильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группы, которая связана с остальной частью молекулы через алкильный фрагмент, где термины «алкил», «циклоалкил», «арил», «гетероарил» и «гетероциклил» имеют значения, как определено в настоящем документе. Примеры алкиларильных групп включают бензил, фенэтил и тому подобное.

«Необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее событие или обстоятельство может происходить или не происходить, и описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит.

5 Могут использоваться некоторые обычно используемые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т. д., также может называться «алкиленовой» группой или «алкиленильной» группой, «ариленовой» группой или «ариленильной» группой, соответственно. Кроме того, если явно не указано иное, когда комбинации групп названы в настоящем документе как один фрагмент, например, арилалкил, последняя упомянутая группа содержит атом, 10 посредством которого фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

Когда группа представлена связью, несколько смежных групп, одинаковых или разных, когда они представлены связями, образуют одинарную связь. Например, группа « $-L^1-V^1-L^2-$ » образует одинарную связь, если каждая из L^1 , V^1 и L^2 представляет собой связь.

15 Если данная группа (фрагмент) описана в настоящем документе как присоединенная ко второй группе, а сайт присоединения не указан явным образом, данная группа может быть присоединена в любом доступном сайте данной группы или к любому доступному сайту второй группы. Например, в «алкилзамещенном фениле» в случае, когда сайты присоединения не указаны явным образом, любой доступный сайт алкильной группы может быть присоединен к любому доступному сайту фенильной группы. В этом отношении «доступный сайт» представляет 20 собой сайт группы, в котором водород группы может быть заменен заместителем.

«Изомеры» представляют собой разные соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу. Изомеры включают стереоизомеры, энантиомеры и диастереомеры.

«Стереоизомеры» представляют собой изомеры, которые различаются только расположением атомов в пространстве.

25 «Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, которые являются зеркальными отражениями друг друга, не совпадающими при наложении. Смесь пары энантиомеров в соотношении 1:1 представляет собой «рацемическую» смесь. Термин « (\pm) » используется для обозначения рацемической смеси, где это целесообразно.

30 «Диастереоизомеры» представляют собой стереоизомеры, содержащие по меньшей мере два асимметрических атома, но не являющиеся зеркальными отражениями друг друга.

Соединения согласно изобретению могут иметь один или более асимметрических центров и могут быть получены в виде рацемической смеси или в виде отдельных энантиомеров или диастереоизомеров. Количество стереоизомеров, присутствующих в любом отдельно взятом соединении данной формулы, зависит от количества присутствующих асимметрических центров 35 (возможно 2^n стереоизомеров, где n - количество асимметрических центров). Индивидуальные стереоизомеры могут быть получены разделением рацемической или нерацемической смеси

промежуточного продукта на некоторой подходящей стадии синтеза или разделением соединения обычными способами. Индивидуальные стереоизомеры (включая индивидуальные энантимеры и диастереоизомеры), а также рацемические и нерацемические смеси стереоизомеров включены в объем настоящего изобретения, и подразумевается, что все из них охватываются структурами
5 данного описания, если специально не указано иное.

Абсолютная стереохимия определяется в соответствии с R-S-номенклатурой Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантимер, стереохимия у каждого хирального атома углерода может быть обозначена с помощью R- или S-. Разделенное соединение, абсолютная конфигурация которого неизвестна, может быть обозначено (+) или (-) в зависимости от направления (правовращающего или левовращающего), в котором оно вращает плоскость поляризованного света на длине волны D-линии натрия.
10

Некоторые соединения существуют в виде таутомерных изомеров. Таутомерные изомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидосодержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерными формами имидовой кислоты. Независимо от того, какой таутомер показан, и независимо от природы равновесия между таутомерами специалисту в данной области техники ясно, что соединения включают таутомерные формы как амида, так и имидовой кислоты. Таким образом, подразумевается, что амидосодержащие соединения включают их таутомерные формы имидовой кислоты. Аналогично, подразумевается, что соединения, содержащие имидиновую кислоту, включают их таутомерные формы амидов.
15

Термин «сольват» относится к комплексу, образованному объединением соединения формулы (I) или любой другой формулы, раскрытой в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, и растворителя.
20

Термин «гидрат» относится к комплексу, образованному объединением соединения формулы (I) или любой формулы, раскрытой в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, и воды.
25

Термин «пролекарство» относится к соединениям формулы (I) или производным формулы (I), раскрытым в настоящем документе, которые включают химические группы, которые *in vivo* могут быть превращены и/или могут быть отщеплены от остальной части молекулы с обеспечением активного лекарственного средства. Фармацевтически приемлемые соли или их биологически активные метаболиты пролекарства соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, также входят в объем настоящего изобретения.
30

Подразумевается, что любая формула или структура, приведенная в настоящем документе, включая формулу (I) или любую формулу, раскрытую в настоящем документе, представляют собой немеченые формы, а также меченые изотопами формы соединений. Меченые изотопами
35

соединения имеют структуры, изображенные приведенными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) атомов заменены изотопом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно изобретению, включают изотопы

5 водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, не ограничиваясь перечисленным, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Различным образом меченые изотопами соединения согласно настоящему изобретению, например, соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C , входят в объем настоящего изобретения. Такие меченые изотопами соединения могут быть

10 полезны в исследованиях метаболизма, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственных средств или субстратов в тканях, или при лечении пациентов. Такие меченые изотопами аналоги соединений согласно настоящему изобретению также могут быть пригодны

15 для лечения заболеваний, описанных в настоящем документе, поскольку они могут обеспечивать улучшенные фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства по сравнению с немечеными формами тех же соединений. Такие меченые изотопами формы соединений или аналоги соединений, описанных в настоящем документе, входят в объем настоящего изобретения. Специалист в данной области техники способен приготовить и использовать такие изотопно-

20 меченые формы, следуя процедурам изотопного мечения соединений или частей соединений, чтобы получить изотопно- или радиоактивно-меченые аналоги соединений, описанных в настоящем документе.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» отдельно взятого соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и

25 которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены с неорганическими и органическими основаниями. Соли, полученные с неорганическими основаниями, включают, исключительно для примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные с органическими основаниями, включают, не ограничиваясь перечисленным, соли

30 первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенные алкил)амины, три(замещенные алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенные алкенил)амины, три(замещенные алкенил)амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил)амины, три(циклоалкил)амины, замещенные циклоалкиламины, дизамещенные

35 циклоалкиламины, тризамещенные циклоалкиламины, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил)амины, три(циклоалкенил)амины, замещенные циклоалкениламины, дизамещенные циклоалкениламин, тризамещенные циклоалкениламины, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероариламины, тригетероариламины,

гетероциклические амины, дигетероциклические амины, тригетероциклические амины, смешанные ди- и триамины, где по меньшей мере два из заместителей амина являются разными и выбраны из алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероцикла и т. п. Также включены амины, в которых два или три заместителя вместе с атомом азота аминогруппы образуют гетероциклическую или гетероарильную группу. Амины имеют общую структуру $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$, где у монозамещенных аминов два из трех заместителей у азота (R^{30} , R^{31} и R^{32}) представляют собой водород, у дизамещенных аминов один из трех заместителей у азота (R^{30} , R^{31} и R^{32}) представляет собой водород, тогда как у тризамещенных амин ни один из трех заместителей у азота (R^{30} , R^{31} и R^{32}) не представляет собой водород. R^{30} , R^{31} и R^{32} выбраны из множества заместителей, таких как водород, необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил и т. п.

Конкретные примеры подходящих аминов включают, исключительно для примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть получены с неорганическими и органическими кислотами. Соли, полученные с неорганическими кислотами, включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Соли, полученные с органическими кислотами, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п.

В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает любые возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты и т. п. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда любая обычная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, или если иное не указано в настоящем документе, предполагается их использование в терапевтических композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты.

Термин «противораковый агент» означает любое лекарственное средство, эффективное при лечении злокачественного или ракового заболевания. Эффективность может означать

ингибирование, частичную или полную ремиссию, продление жизни, улучшение качества жизни или излечение. Существует несколько основных классов противораковых лекарственных средств, включая химические композиции, раскрытые в настоящем документе или известные специалисту в данной области техники, например, ингибиторы PD-1, PD-L1,

5 взаимодействия PD-1/PD-L1, алкилирующие агенты, антиметаболиты, продукты природного происхождения и гормоны.

Термин «дополнительный противораковый агент» в контексте настоящего документа означает применение или комбинацию второго, третьего, четвертого, пятого и т. д. противоракового агента(ов) в дополнение к соединению формулы (I), раскрытому в настоящем

10 документе.

Термин «противораковая терапия» означает любые известные в настоящее время терапевтические методы лечения рака.

Термин «блокирующий агент» или «ингибиторы иммунных контрольных точек» относится к классам иммунных агентов для применения в онкологии, ингибирующих PD-1, PD-L1 или

15 взаимодействие PD-1/PD-L1.

Термин «лечение» или «лечить» означает любое введение соединения или соединений согласно настоящему изобретению субъекту (например, человеку), имеющему состояние или заболевание, раскрытое в настоящем документе, или предрасположенному к его развитию, с целью: 1) предотвращения или защиты от указанного заболевания или состояния, то есть,

20 предотвращения развития клинических симптомов; 2) подавления указанного заболевания или состояния, то есть, остановки или подавления развития клинических симптомов; или 3) облегчения указанного заболевания или состояния, то есть, обеспечения ослабления клинических симптомов. В некоторых вариантах осуществления термин «лечение» или «лечить» относится к облегчению заболевания или состояния или к обеспечению ослабления клинических симптомов.

В контексте настоящего документа термин «предотвращение» относится к профилактическому лечению нуждающегося в этом пациента. Профилактическое лечение может быть достигнуто путем предоставления подходящей дозы терапевтического агента субъекту, подверженному риску развития заболевания, таким образом, по существу, предотвращая манифестацию заболевания. Наличие генетической мутации или предрасположенность к мутации

30 может быть невозможно изменить. Однако профилактическое лечение (предотвращение) в контексте настоящего документа способно предотвращать/облегчать симптомы или клинические последствия заболевания, возникшего вследствие такой генетической мутации или предрасположенности.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что в медицине человека не

35 всегда возможно отличить «предотвращение» от «подавления», поскольку первичное индуцирующее событие или события могут быть неизвестными, скрытыми, или пациент может

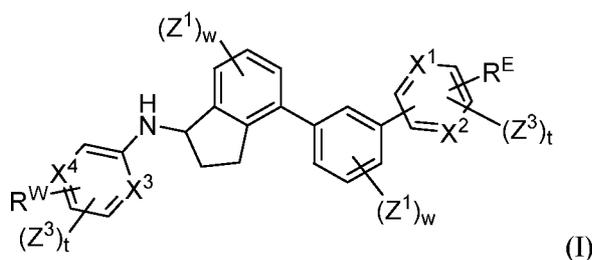
быть установлен в качестве такового значительно позже возникновения события или событий. Следовательно, в контексте настоящего документа подразумевается, что термин «профилактика» является элементом «лечения», охватывающим как «предотвращение», так и «подавление», как определено в настоящем документе. Подразумевается, что термин «защита» в контексте настоящего документа означает «профилактику».

Термин «пациент» обычно относится к «млекопитающему», которое включает, не ограничиваясь перечисленным, человека, обезьян, кроликов, мышей, домашних животных, таких как собаки и кошки, сельскохозяйственных животных, таких как коровы, лошади или свиньи, и лабораторных животных. В некоторых вариантах осуществления термин «пациент» относится к человеку, нуждающемуся в лечении, как определено в настоящем документе.

Соединения

В настоящем документе предложены соединения, выполняющие функцию ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1 и/или ингибиторов взаимодействия PD-1/PD-L1, способы применения таких соединений и композиции, содержащие такие соединения, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными противораковыми агентами или видами терапии. Во всех вариантах осуществления, обсуждаемых в настоящем документе, где группа или переменная встречается более одного раза, подразумевается, что указанная группа или переменная независимо выбраны из следующего далее списка. Также предполагается, что все варианты осуществления, относящиеся к соединениям, включают любую их фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват, пролекарство или таутомер.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-NO_2$, циано, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил или $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкил; и

где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо-, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена и циано;

каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R^N ;

и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C_{3-8} циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо

выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^aC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$

6 алкил $C(O)OR^1$, $-SC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил OR^a или $\begin{matrix} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{matrix} - L^1 - V - L^2 - \textcircled{A}$;

где:

L^1 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

V независимо выбран из связи, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

L^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

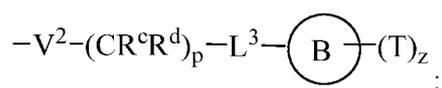
где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила,

$-O-C_{1-6}$ галогеналкила, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила; и

где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^e)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^e)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$ или



где:

10 V^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$ или $-NR^aS(O)_2-$;

L^3 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$ или $-NR^aS(O)_2-$;

кольцо B независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

15 T независимо представляет собой водород, $-OR^a$, $-(CH_2)_qNR^1R^2$, $-(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ или $-(CH_2)_qC(O)R^e$;

p независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равно 0, 1, 2, 3 или 4;

20 z равно 0, 1, 2 или 3; и

где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R^E или R^W необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^aR^b$, галогена, циано, оксо, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C_{1-6}$ гидроксилалкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

25 при условии, что по меньшей мере один из V^2 , L^3 , кольца B и T содержит атом азота;

каждый R^1 независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

30 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$

алкилC₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкилC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆ алкилNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ алкилC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкилS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкилS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -C₁₋₆ алкилC(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b и -C₁₋₆алкилNR^aC(O)R^b;

- 5 каждый R² независимо выбран из водорода, -C₁₋₆ алкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆ алкинила, -C₃₋₆ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₆ алкиларила, -C₁₋₆ алкилгетероарила, -C₁₋₆ алкилгетероциклила, -C₂₋₆ алкил-OR^a, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a и -C₂₋₆ алкенилC(O)OR^a;

- где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR^a, циано, галогена,
10 C₁₋₆алкила, -C₁₋₆ алкилOR^a, -C₁₋₆ цианоалкила, -C₁₋₆ галогеналкила, -C₃₋₈ циклоалкила, -C₁₋₃ алкилC₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкилC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆ алкилNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, C₁₋₆ алкилC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкилS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкилS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b и -NR^aC(O)R^b;

- или R¹ и R² объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3
15 группами, независимо выбранными из оксо, -C₁₋₆ алкила, -C₃₋₈ циклоалкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆ алкинила, -OR^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ цианоалкила, -C₁₋₆ алкилOR^a, -C₁₋₆ галогеналкила, -C₁₋₃ алкилC₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^a, C₁₋₆ алкилC(O)R^a, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкилNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ алкилC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкилS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b, -C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b и -C₁₋₆ алкилS(O)₂NR^aR^b;

- 20 каждый R³ независимо представляет собой водород, -C₁₋₆ алкил, -C₂₋₆ алкенил, -C₃₋₆ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, -C₁₋₆ алкиларил, -C₁₋₆ алкилгетероарил, -C₁₋₆ алкилгетероцикл, -C₂₋₆ алкил-OR^a, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a или -C₂₋₆ алкенилC(O)OR^a;

- каждый R^a независимо выбран из водорода, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ цианоалкила, -C₁₋₆ галогеналкила, -C₃₋₈ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₃ алкилC₃₋₈циклоалкила, -C₁₋₆ алкиларила, -C₁₋₆ алкилгетероарила и -C₁₋₆алкилгетероциклила;

- каждый R^b независимо выбран из водорода, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ цианоалкила, -C₁₋₆ галогеналкила, -C₃₋₈ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₃ алкилC₃₋₈циклоалкила, -C₁₋₆ алкиларила, -C₁₋₆ алкилгетероарила и -C₁₋₆ алкилгетероциклила;

- или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-
30 4 группами, независимо выбранными из -OR^f, циано, галогена, -C₁₋₆ алкилOR^f, -C₁₋₆ цианоалкила, -C₁₋₆ галогеналкила, -C₃₋₈ циклоалкила, -C₁₋₃ алкилC₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^f, -C₁₋₆ алкилC(O)R^f, -C(O)OR^f, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^f, -NR^fR^g, -C₁₋₆ алкилNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -C₁₋₆ алкилC(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -C₁₋₆ алкилS(O)₂R^f, -S(O)₂NR^fR^g, -C₁₋₆ алкилS(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g и -NR^fC(O)R^g;

- каждый R^c независимо выбран из водорода, -OH, -C₁₋₆ алкила, -C₃₋₈ циклоалкила, арила,
35 гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₃ алкилC₃₋₈ циклоалкила, -C₁₋₆ алкиларила, -C₁₋₆ алкилгетероарила и -C₁₋₆ алкилгетероциклила;

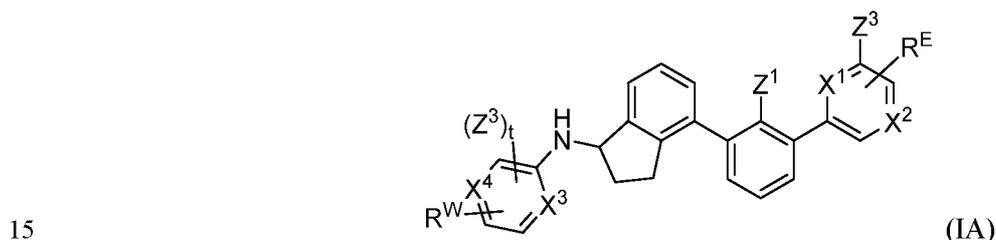
каждый R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^e независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, $-O$ -арила, $-O$ -гетероарила, $-O$ -гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^f$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^fR^g$;

каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила; и

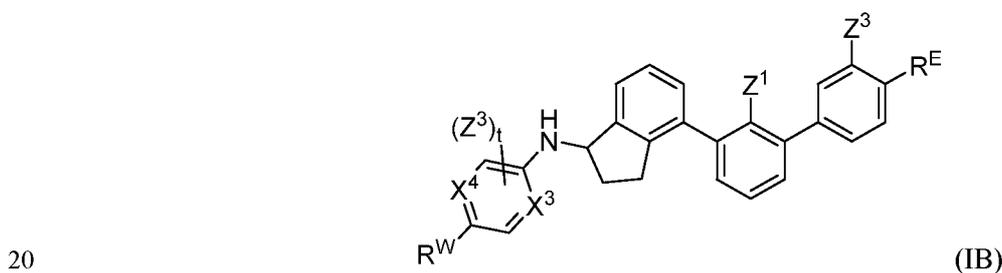
каждый R^g независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила.

Также предложены соединения формулы (IA):



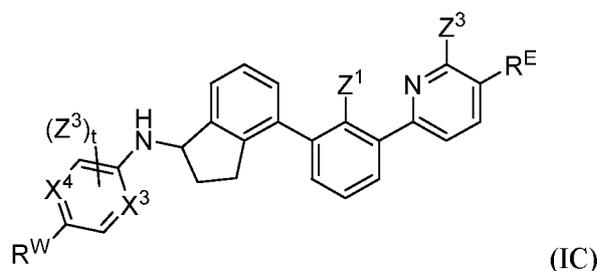
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как определено в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (IB):



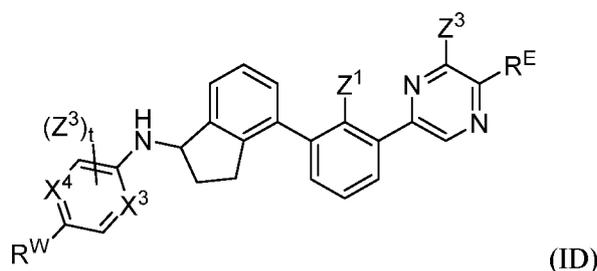
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как определено в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (IC):



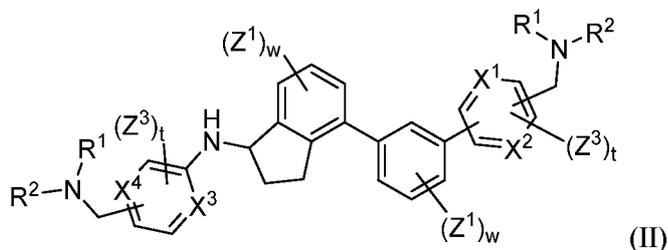
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как определено в настоящем документе.

5 Также предложены соединения формулы (ID):



или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как определено в настоящем документе.

10 Также предложены соединения формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

15 каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, циано или $-C_{1-6}$ алкил;

каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, -

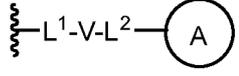
$NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, -

20 C_{2-6} алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$

галогеналкил, -C₃₋₈ циклоалкил, -C₁₋₆ алкилC₃₋₈ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и R^N;
и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C₃₋₈ циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо
5 выбранными из оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a, галогена, циано, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆цианоалкила, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b и -C₃₋₈ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой -C₁₋₆ алкилNR¹R², -OC₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкилOC₁₋₆ алкилNR¹R², -NR^a-C₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкилC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆ алкилC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆

алкилC(O)OR¹, -S-C₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкилOR^a или  ;

где: L¹ независимо представляет собой связь, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

V независимо выбран из связи, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен -OR^a, галогеном, циано, -NR^aR^b или -C₃₋₈ циклоалкилом;

L² независимо представляет собой связь, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a,
20 галогена, циано, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ галогеналкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆ алкинила, -O-C₁₋₆ галогеналкила, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC₁₋₆ алкилCN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C₃₋₈циклоалкила, гетероарила и -C₁₋₆алкилC₃₋₈ циклоалкила; и

где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена -OR^a, галогеном, циано, -NR^aR^b или -C₃₋₈ циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

каждый R¹ независимо выбран из водорода, -C₁₋₈ алкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆ алкинила, -C₃₋₆ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₆ алкиларила, -C₁₋₆ алкилгетероарила, -C₁₋₆ алкилгетероциклила, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a, -C₂₋₆ алкенилC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a и -C₁₋₆ алкилC₃₋₈циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена,
 C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$
алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$,
5 $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-SO_2R^a$,
 $-C_{1-6}$ алкил SO_2R^a , $-SO_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $SO_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aSO_2R^b$, $-C_{1-6}$
алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $NR^aC(O)R^b$;

каждый R^2 независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила,
 $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила,
10 $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ и $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена,
 C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$
алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$,
15 $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-$
 $S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3
группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$
алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-}
20 8 циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-$
 $C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-$
 $C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил,
арил, гетероарил, гетероцикл, $-C_{1-6}$ алкиларил, $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, $-C_{1-6}$ алкилгетероцикл, $-$
25 C_{2-6} алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ или $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$;

каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила,
 $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$
алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила,
30 $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$
алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-
4 группами, независимо выбранными из $-OR^f$, циано, галогена, $-C_{1-6}$ алкил OR^f , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-$
 C_{1-6} галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^f$, $-$
35 $C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^fR^g$, $-$
 $S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

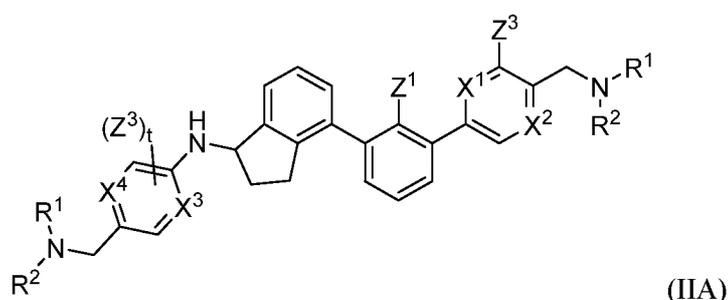
каждый R^c независимо выбран из водорода, $-OH$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

5 R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила; и

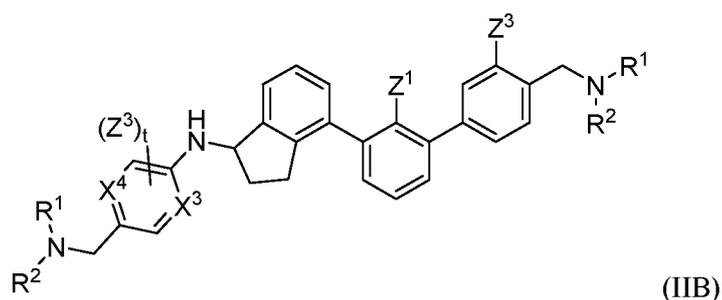
10 каждый R^g независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила.

Также предложены соединения формулы (IIA):



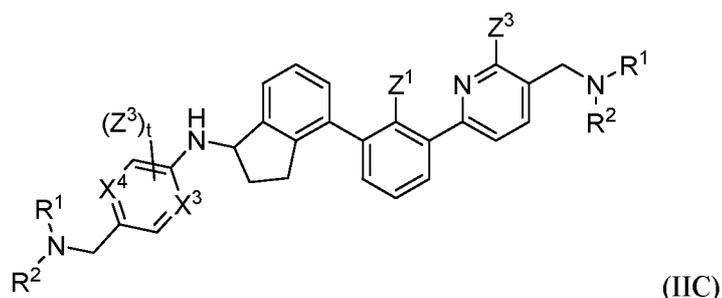
15 или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как определено в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (IIB):



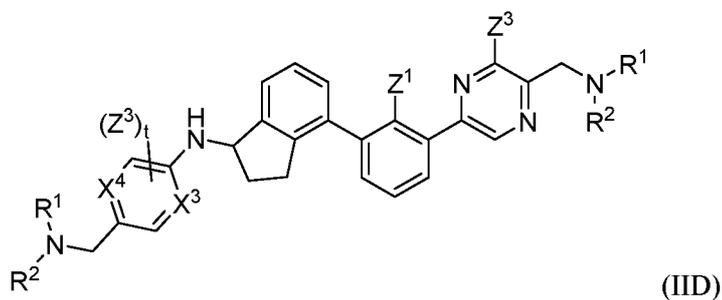
20 или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как определено в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (IIC):



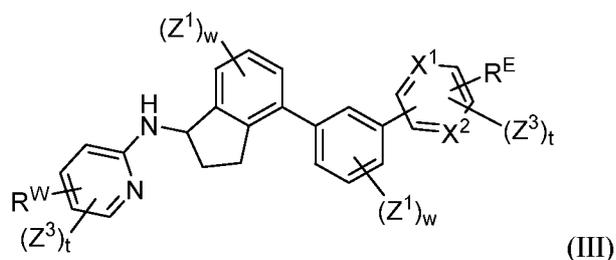
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как определено в настоящем документе.

5 Также предложены соединения формулы (IID):



или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как определено в настоящем документе.

10 Также предложены соединения формулы (III):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

15 каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-NO_2$, циано, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил или $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил; и

где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена и циано;

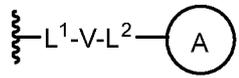
20 каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и R^N ;

и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C_{3-8} циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо
выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^aC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$

6 алкил $C(O)OR^1$, $-SC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил OR^a или  ;

15 где:

L^1 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

V независимо выбран из связи, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

20 L^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

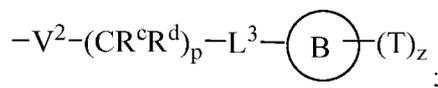
кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

25 где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила; и

30 где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 ,
 $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 ,
 $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 ,
 $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$,
 5 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$,
 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ или



где:

10 V^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$,
 $-S(O)_2NR^1-$ или $-NR^aS(O)_2-$;

L^3 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$,
 $-S(O)_2NR^1-$ или $-NR^aS(O)_2-$;

кольцо B независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

15 T независимо представляет собой водород, $-OR^a$, $-(CH_2)_qNR^1R^2$, $-(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ или $-(CH_2)_qC(O)R^e$;

p независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2 или 3; и

20 где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R^E или R^W необязательно
 замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^aR^b$,
 галогена, циано, оксо, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$
 алкил NR^aR^b , $-C_{1-6}$ гидроксипалкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V^2 , L^3 , кольца B и T содержит атом азота;

25 каждый R^1 независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила,
 $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила,
 $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$,
 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

30 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
 необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена,
 C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$
 алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$,
 $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, -

$S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $NR^aC(O)R^b$;

каждый R^2 независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ и $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C_{1-6}$ алкиларил, $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклил, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ или $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$;

каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^f$, циано, галогена, $-C_{1-6}$ алкил OR^f , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

каждый R^c независимо выбран из водорода, $-OH$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

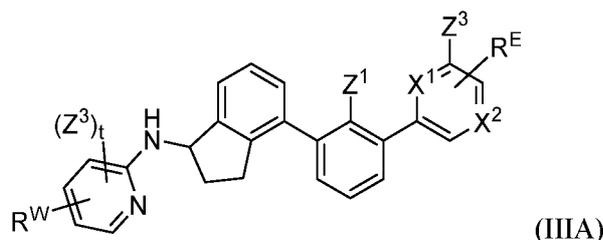
каждый R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^e независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, $-O$ -арила, $-O$ -гетероарила, $-O$ -гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^f$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^fR^g$;

каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила; и

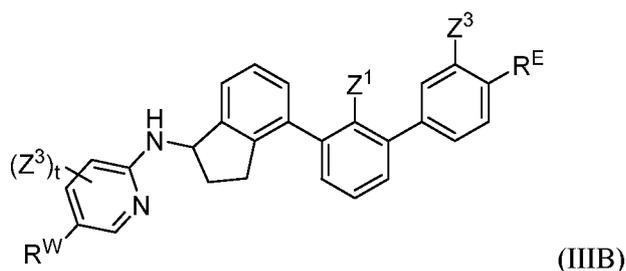
каждый R^g независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила.

Также предложены соединения формулы (IIIА):



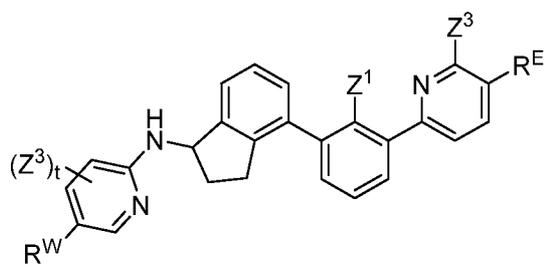
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (IIIВ):



или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

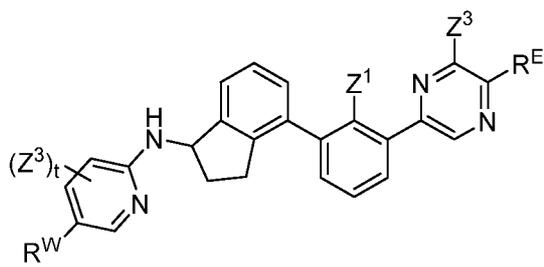
Также предложены соединения формулы (IIIС):



(IIIc)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

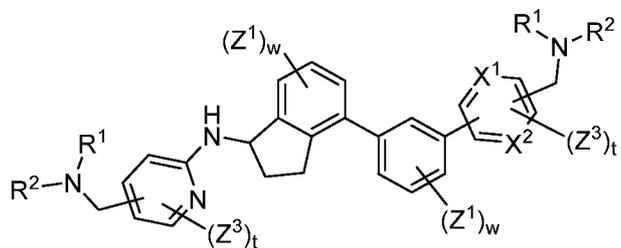
Также предложены соединения формулы (IIIД):



(IIIД)

или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (IV):



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, циано или $-C_{1-6}$ алкил;

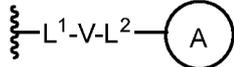
каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R^N ;

и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C₃₋₈ циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо
выбранными из оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a, галогена, циано, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆-
цианоалкила, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b,
5 -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b и -C₃₋₈ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой -C₁₋₆ алкилNR¹R², -OC₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкилOC₁₋₆
алкилNR¹R², -NR^a-C₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкилC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆ алкилC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆

алкилC(O)OR¹, -S-C₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкилOR^a или  ;

где: L¹ независимо представляет собой связь, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

10 V независимо выбран из связи, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо
замещен -OR^a, галогеном, циано, -NR^aR^b или -C₃₋₈ циклоалкилом;

L² независимо представляет собой связь, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или
15 гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно
замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a,
галогена, циано, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ галогеналкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆
алкинила, -O-C₁₋₆ галогеналкила, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC₁₋₆
20 алкилCN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -
C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -
C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C₃₋₈циклоалкила, гетероарила и -C₁₋₆алкилC₃₋₈
циклоалкила; и

25 где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно
независимо замещена -OR^a, галогеном, циано, -NR^aR^b или -C₃₋₈
циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

каждый R¹ независимо выбран из водорода, -C₁₋₈ алкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆ алкинила,
-C₃₋₆ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₆ алкиларила, -C₁₋₆ алкилгетероарила,
30 -C₁₋₆ алкилгетероциклила, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a, -C₂₋₆ алкенилC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b,
-C(O)NR^aS(O)₂R^a и -C₁₋₆ алкилC₃₋₈циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил
необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR^a, циано, галогена,
C₁₋₆алкила, -C₁₋₆ алкилOR^a, -C₁₋₆ цианоалкила, -C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₈ циклоалкила, -C₁₋₃

алкилC₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкилC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a, -NR^aR^b,
 -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆ алкилNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ алкилC(O)NR^aR^b, -SO₂R^a,
 -C₁₋₆ алкилSO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкилSO₂NR^aR^b, -C(O)NR^aSO₂R^b, -C₁₋₆
 алкилC(O)NR^aSO₂R^b, -NR^aC(O)R^b и -C₁₋₆алкилNR^aC(O)R^b;

- 5 каждый R² независимо выбран из водорода, -C₁₋₆ алкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆ алкинила,
 -C₃₋₆ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₆ алкиларила, -C₁₋₆ алкилгетероарила,
 -C₁₋₆ алкилгетероциклила, -C₂₋₆ алкил-OR^a, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a и -C₂₋₆ алкенилC(O)OR^a;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл
 необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR^a, циано, галогена,

- 10 C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ алкилOR^a, -C₁₋₆ цианоалкила, -C₁₋₆ галогеналкила, -C₃₋₈ циклоалкила, -C₁₋₃
 алкилC₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкилC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a, -NR^aR^b,
 -C₁₋₆ алкилNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, C₁₋₆ алкилC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкилS(O)₂R^a, -
 S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкилS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b и -NR^aC(O)R^b;

или R¹ и R² объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3

- 15 группами, независимо выбранными из оксо, -C₁₋₆ алкила, -C₃₋₈ циклоалкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆
 алкинила, -OR^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ цианоалкила, -C₁₋₆ алкилOR^a, -C₁₋₆ галогеналкила, -C₁₋₃ алкилC₃₋₈
 циклоалкила, -C(O)R^a, C₁₋₆ алкилC(O)R^a, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкилNR^aR^b, -
 C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ алкилC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкилS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -
 C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b, -C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b и -C₁₋₆ алкилS(O)₂NR^aR^b;

- 20 каждый R³ независимо представляет собой водород, -C₁₋₆ алкил, -C₂₋₆ алкенил, -C₃₋₆ циклоалкил,
 арил, гетероарил, гетероцикл, -C₁₋₆ алкиларил, -C₁₋₆ алкилгетероарил, -C₁₋₆ алкилгетероцикл, -
 C₂₋₆ алкил-OR^a, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a или -C₂₋₆ алкенилC(O)OR^a;

каждый R^a независимо выбран из водорода, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ цианоалкила, -C₁₋₆ галогеналкила,
 -C₃₋₈ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₃ алкилC₃₋₈циклоалкила, -C₁₋₆

- 25 алкиларила, -C₁₋₆ алкилгетероарила и -C₁₋₆алкилгетероциклила;

каждый R^b независимо выбран из водорода, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ цианоалкила, -C₁₋₆ галогеналкила,
 -C₃₋₈ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₃ алкилC₃₋₈циклоалкила, -C₁₋₆
 алкиларила, -C₁₋₆ алкилгетероарила и -C₁₋₆ алкилгетероциклила;

или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-

- 30 4 группами, независимо выбранными из -OR^f, циано, галогена, -C₁₋₆ алкилOR^f, -C₁₋₆ цианоалкила, -
 C₁₋₆ галогеналкила, -C₃₋₈ циклоалкила, -C₁₋₃ алкилC₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^f, -C₁₋₆ алкилC(O)R^f, -
 C(O)OR^f, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^f, -NR^fR^g, -C₁₋₆ алкилNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -C₁₋₆ алкилC(O)NR^fR^g, -
 S(O)₂R^f, -C₁₋₆ алкилS(O)₂R^f, -S(O)₂NR^fR^g, -C₁₋₆ алкилS(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g и -NR^fC(O)R^g;

каждый R^c независимо выбран из водорода, -OH, -C₁₋₆ алкила, -C₃₋₈ циклоалкила, арила,

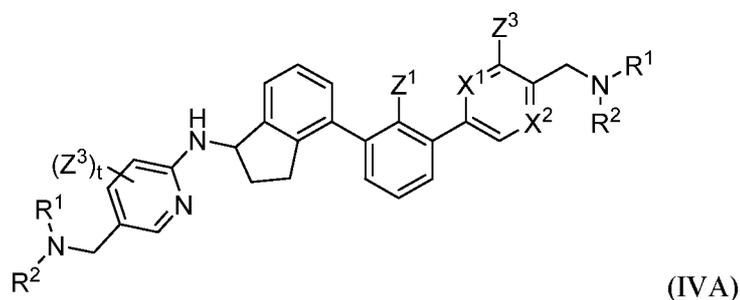
- 35 гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₃ алкилC₃₋₈ циклоалкила, -C₁₋₆ алкиларила, -C₁₋₆ алкилгетероарила
 и -C₁₋₆ алкилгетероциклила;

R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила; и

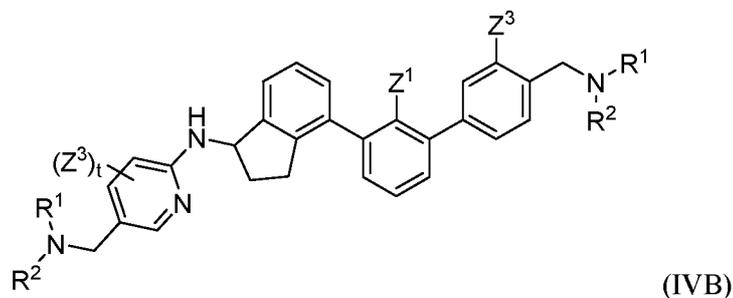
каждый R^g независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила.

Также предложены соединения формулы (IVA):



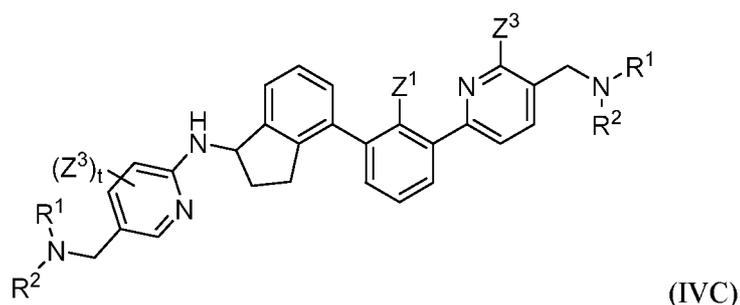
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (IVB):



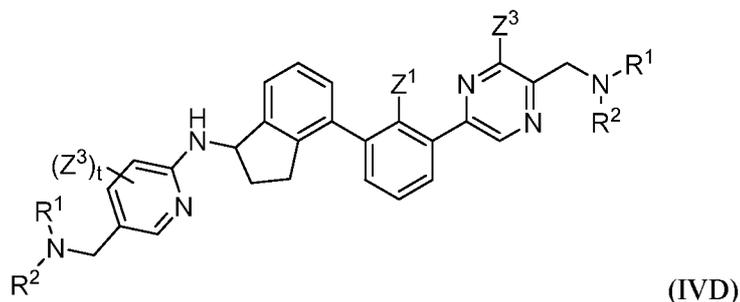
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (IVC):



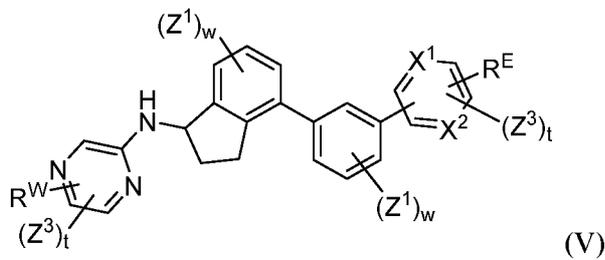
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (IVD):



5 или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (V):



10 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-NO_2$, циано, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил или $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкил; и

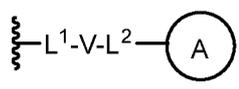
15 где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена и циано;

каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, -

20 $NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и R^N ;
и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C₃₋₈ циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо
 выбранными из оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a, галогена, циано, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆-
 цианоалкила, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -SO₂NR^aR^b, -
 5 NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b и -C₃₋₈ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой -C₁₋₆ алкилNR¹R², -OC₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆-
 алкилNR¹R², -NR^aC₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкилC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆ алкилC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆-
 алкилC(O)OR¹, -SC₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкилOR^a или  ;

где:

10 L¹ независимо представляет собой связь, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

V независимо выбран из связи, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо
 замещен -OR^a, галогеном, циано, -NR^aR^b или -C₃₋₈ циклоалкилом;

L² независимо представляет собой связь, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

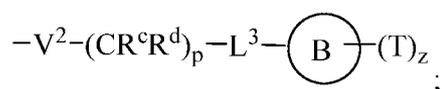
15 кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или
 гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно
 замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a,
 галогена, циано, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ галогеналкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆-
 алкинила, -O-C₁₋₆ галогеналкила, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆-
 20 цианоалкила, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -
 C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -
 C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, C₃₋₈ циклоалкила и -C₁₋₆ алкилC₃₋₈ циклоалкила; и

25 где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно
 независимо замещена -OR^a, галогеном, циано, -NR^aR^b или -C₃₋₈
 циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

каждый из R^E и R^W независимо представляет собой -NR¹R², -C₁₋₆ алкилNR¹R², -O-C₁₋₆ алкилNR¹R²,
 -C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆ алкилNR¹R², -NR^a-C₁₋₆ алкилNR¹R², -C₁₋₆ алкилN⁺R¹R²R³, -S-C₁₋₆ алкилNR¹R²,
 30 -C(O)NR¹R², -S(O)₂R^a, -(CH₂)_uS(O)₂NR¹R², -(CH₂)_uNR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂NR^aC₁₋₆ алкилNR¹R²,
 -NR^aS(O)₂C₁₋₆ алкилNR¹R², -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_uN⁺R¹R²O⁻, -(CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d,
 -(CH₂)_uP⁺R^cR^dO⁻, -(CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d], -(CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c)₂, -(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d),
 -(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a) или



где:

V^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$ или $-NR^aS(O)_2-$;

5 L^3 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$ или $-NR^aS(O)_2-$;

кольцо B независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

T независимо представляет собой водород, $-OR^a$, $-(CH_2)_qNR^1R^2$, $-(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ или $-(CH_2)_qC(O)R^e$;

10 p независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2 или 3; и

15 где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R^E или R^W необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^aR^b$, галогена, циано, оксо, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C_{1-6}$ гидроксипалкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V^2 , L^3 , кольца B и T содержит атом азота;

20 каждый R^1 независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

25 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $NR^aC(O)R^b$;

30 каждый R^2 независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ и $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$,
 5 $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$;

 10

каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C_{1-6}$ алкиларил, $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклил, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ или $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$;

 15

каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

 20

или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^f$, циано, галогена, $-C_{1-6}$ алкил OR^f , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

 25

каждый R^c независимо выбран из водорода, $-OH$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

 30

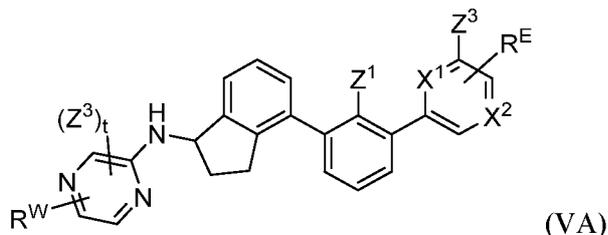
каждый R^e независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, $-O$ -арила, $-O$ -гетероарила, $-O$ -гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^f$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^fR^g$;

 35

каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила; и

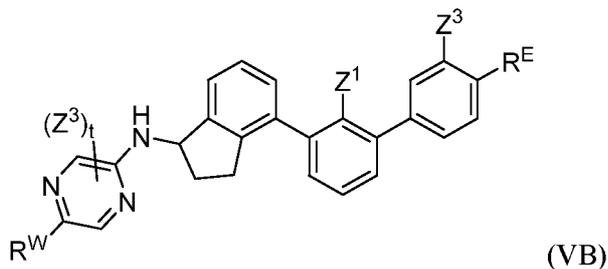
каждый R^g независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила.

Также предложены соединения формулы (VA):



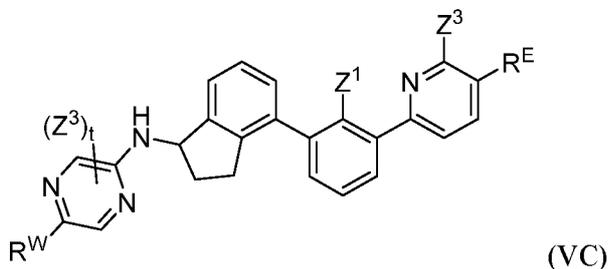
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (VB):



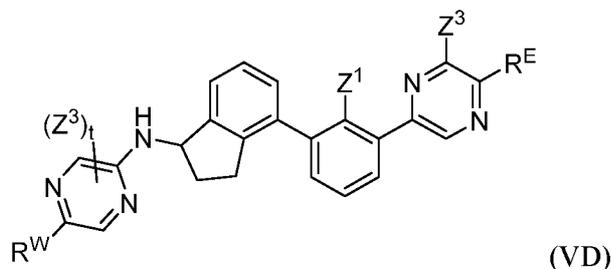
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (VC):



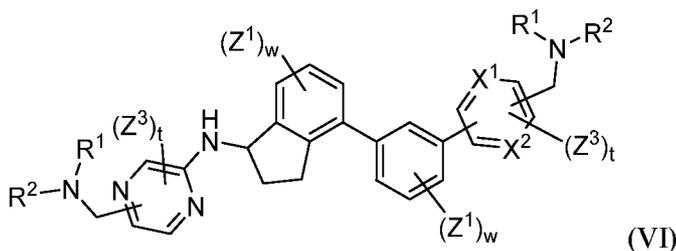
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (VD):



или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (VI):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, циано или $-C_{1-6}$ алкил;

10 каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R^N ;

15 и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C_{3-8} циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо

20 выбранными из оксо-, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил OC_{1-6} алкил NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$, $-S-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил OR^a или $\text{---}L^1-V-L^2\text{---}\textcircled{A}$;

где: L^1 независимо представляет собой связь, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

V независимо выбран из связи, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила и C₂₋₆ алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен -OR^a, галогеном, циано, -NR^aR^b или -C₃₋₈ циклоалкилом;

5 L^2 независимо представляет собой связь, -O-, -NR^a-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл; и

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a, галогена, циано, -C₁₋₆ алкила, -C₁₋₆ галогеналкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆ алкинила, -O-C₁₋₆ галогеналкила, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC₁₋₆ алкилCN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C₃₋₈циклоалкила, гетероарила и -C₁₋₆алкилC₃₋₈ циклоалкила; и

15 где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена -OR^a, галогеном, циано, -NR^aR^b или -C₃₋₈ циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

20 каждый R¹ независимо выбран из водорода, -C₁₋₈ алкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆ алкинила, -C₃₋₆ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₆ алкиларила, -C₁₋₆ алкилгетероарила, -C₁₋₆ алкилгетероциклила, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a, -C₂₋₆ алкенилC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a и -C₁₋₆ алкилC₃₋₈циклоалкила;

25 где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR^a, циано, галогена, C₁₋₆алкила, -C₁₋₆ алкилOR^a, -C₁₋₆ цианоалкила, -C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₈ циклоалкила, -C₁₋₃ алкилC₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкилC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆ алкилNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ алкилC(O)NR^aR^b, -SO₂R^a, -C₁₋₆ алкилSO₂R^a, -SO₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкилSO₂NR^aR^b, -C(O)NR^aSO₂R^b, -C₁₋₆ алкилC(O)NR^aSO₂R^b, -NR^aC(O)R^b и -C₁₋₆алкилNR^aC(O)R^b;

30 каждый R² независимо выбран из водорода, -C₁₋₆ алкила, -C₂₋₆ алкенила, -C₂₋₆ алкинила, -C₃₋₆ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₆ алкиларила, -C₁₋₆ алкилгетероарила, -C₁₋₆ алкилгетероциклила, -C₂₋₆ алкил-OR^a, -C₁₋₆ алкилC(O)OR^a и -C₂₋₆ алкенилC(O)OR^a;

35 где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR^a, циано, галогена,

C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

- 5 или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-C_{1-6}$ алкиларил, $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, $-C_{1-6}$ алкилгетероцикл, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ или $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$;

- 15 каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

- 20 или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероцикла, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^f$, циано, галогена, $-C_{1-6}$ алкил OR^f , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

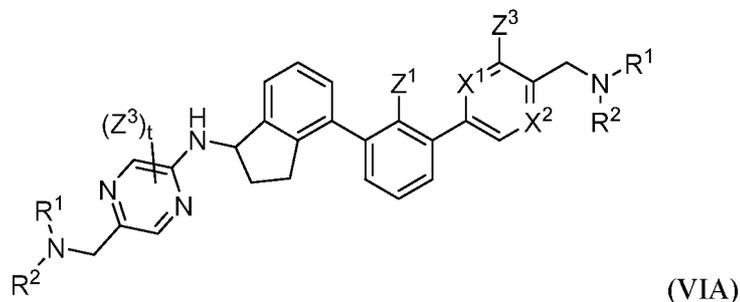
- 25 каждый R^c независимо выбран из водорода, $-OH$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

- 30 каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла; и

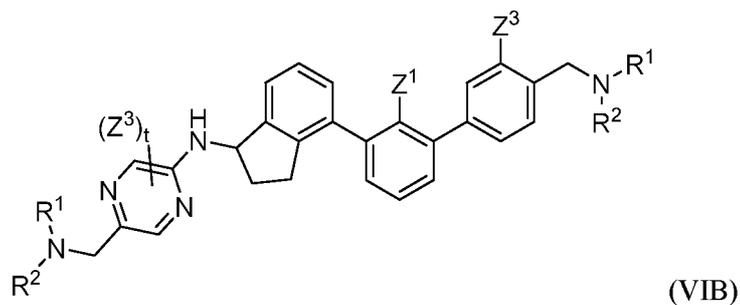
каждый R^8 независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила.

Также предложены соединения формулы (VIA):



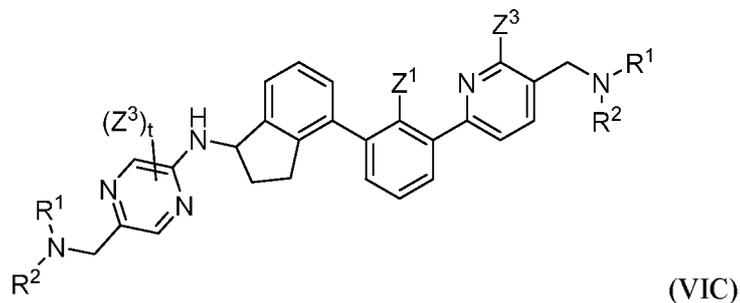
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (VIB):



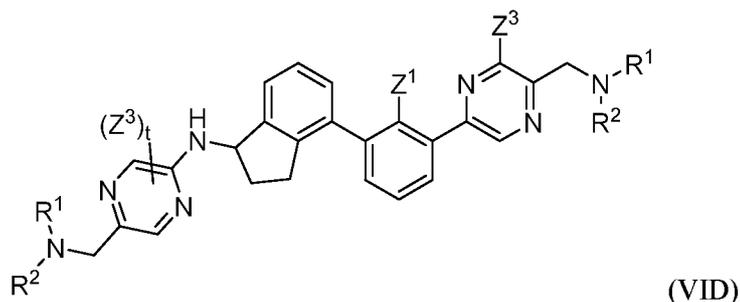
или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (VIC):



или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (VID):

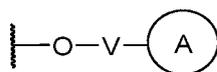


или их фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как раскрыто в настоящем документе.

- 5 В некоторых вариантах осуществления каждый Z^1 независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый Z^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления каждый Z^1 представляет собой хлор.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один Z^3 представляет собой галоген, $-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-O$ -цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил или C_{1-6} алкокси.

- 10 В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один Z^3 имеет формулу:



V независимо выбран из связи, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

- 15 кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикллид;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикллид необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC_{1-6}$ алкилCN, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероарила и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила.

- 25 В некоторых вариантах осуществления каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-O$ -цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил или C_{1-6} алкокси.

В некоторых вариантах осуществления каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-C_{1-6}$ алкокси, $-C_{1-6}$ галогеналкил или $-O$ -цианоалкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый Z^3 независимо представляет собой фтор, хлор, $-CF_3$, метокси или $-OCH_2CN$. В некоторых вариантах осуществления каждый Z^3 независимо представляет собой $-CF_3$, метокси или $-OCH_2CN$.

5 В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^E и R^W представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 .

В некоторых вариантах осуществления каждый из обоих из R^E и R^W независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 .

10 В некоторых вариантах осуществления R^1 и R^2 объединены с образованием гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$.

15 В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкилгетероарил.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкилгетероцикл.

20 В некоторых вариантах осуществления один из R^E и R^W представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , где R^1 и R^2 объединены с образованием гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$; и

25 другой из R^E и R^W представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , где R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкилгетероарил.

30 В некоторых вариантах осуществления один из R^E и R^W представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , где R^1 и R^2 объединены с образованием гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$; и

другой из R^E и R^W представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , где R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкилгетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления один из R^E и R^W представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , где R^1 и R^2 объединены с образованием гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-OH$ и $-C(O)OH$; и

другой из R^E и R^W представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , где R^1 представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил, а R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкилгетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , где каждый R^1 независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил, а каждый R^2 независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкилгетероцикл или $-C_{3-6}$ циклоалкил, где каждый гетероцикл или циклоалкил независимо необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-SO_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил SO_2R^a , $-SO_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $SO_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aSO_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $NR^aC(O)R^b$.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^a и R^b независимо выбран из водорода и метила.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , где каждый R^1 независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкил, а каждый R^2 независимо представляет собой $-C_{1-8}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкилгетероцикл или $-C_{3-6}$ циклоалкил, где каждый алкил, гетероцикл или циклоалкил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-OH$ и $-C(O)OH$.

В некоторых вариантах осуществления каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-CH_2-NR^1R^2$; где

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из $-OCH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)_2$, циклопропила, 5-оксопирролидин-2-ила, необязательно замещенного $-OH$, и циклобутила, замещенного 1-2 заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и метила, или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из метила, фторметила, $-OH$ и $-C(O)OH$;

или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из метила, этила, $-OH$, $-C(O)H$ или $-C(O)OCH_3$.

Также предложено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (V), (VA), (VB), (VC), (VD),

(VIA), (VIB), (VIC) или (VID), или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый Z^1 независимо представляет собой галоген;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-O-$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 ;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$;

каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла; и

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

Также предложено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IIA), (IIB), (IIC), (IID), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (V), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC) или (VID), или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый Z^1 независимо представляет собой галоген;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-O-$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 ;

каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой водород или $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, где каждый алкил, гетероцикл или

циклоалкил независимо необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из оксо-, C_{1-6} алкила, $-OH$ и $-C(O)OH$;

каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила; и

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

Также предложено соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (II), (IIA), (IIB), (IC), (IID), (III), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IV), (IVA), (IVB), (IVC), (IVD), (V), (VA), (VB), (VC), (VD), (VIA), (VIB), (VIC) или (VID), или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый Z^1 представляет собой хлор;

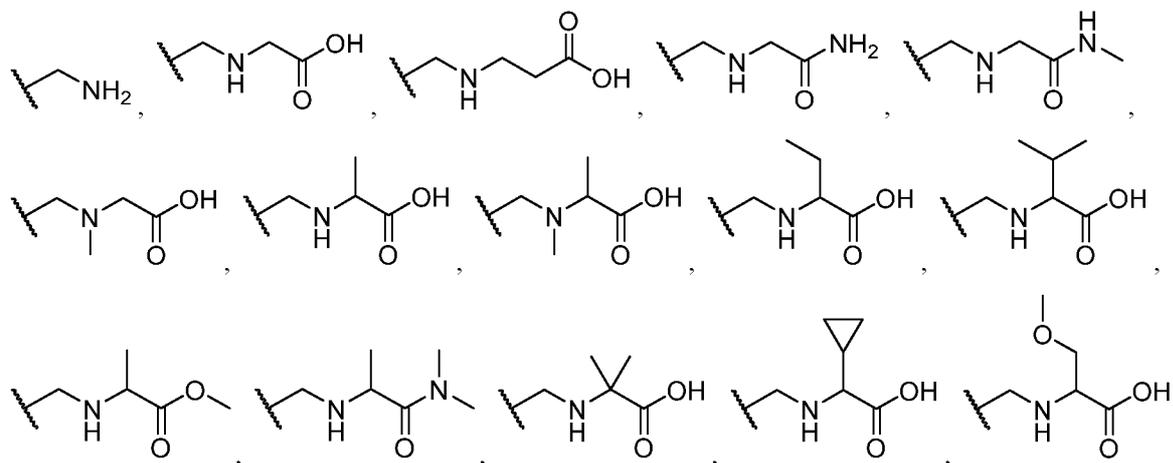
каждый Z^3 независимо представляет собой фтор, хлор, $-CF_3$, метокси или $-OCH_2CN$. В некоторых вариантах осуществления каждый Z^3 независимо представляет собой $-CF_3$, метокси или $-OCH_2CN$;

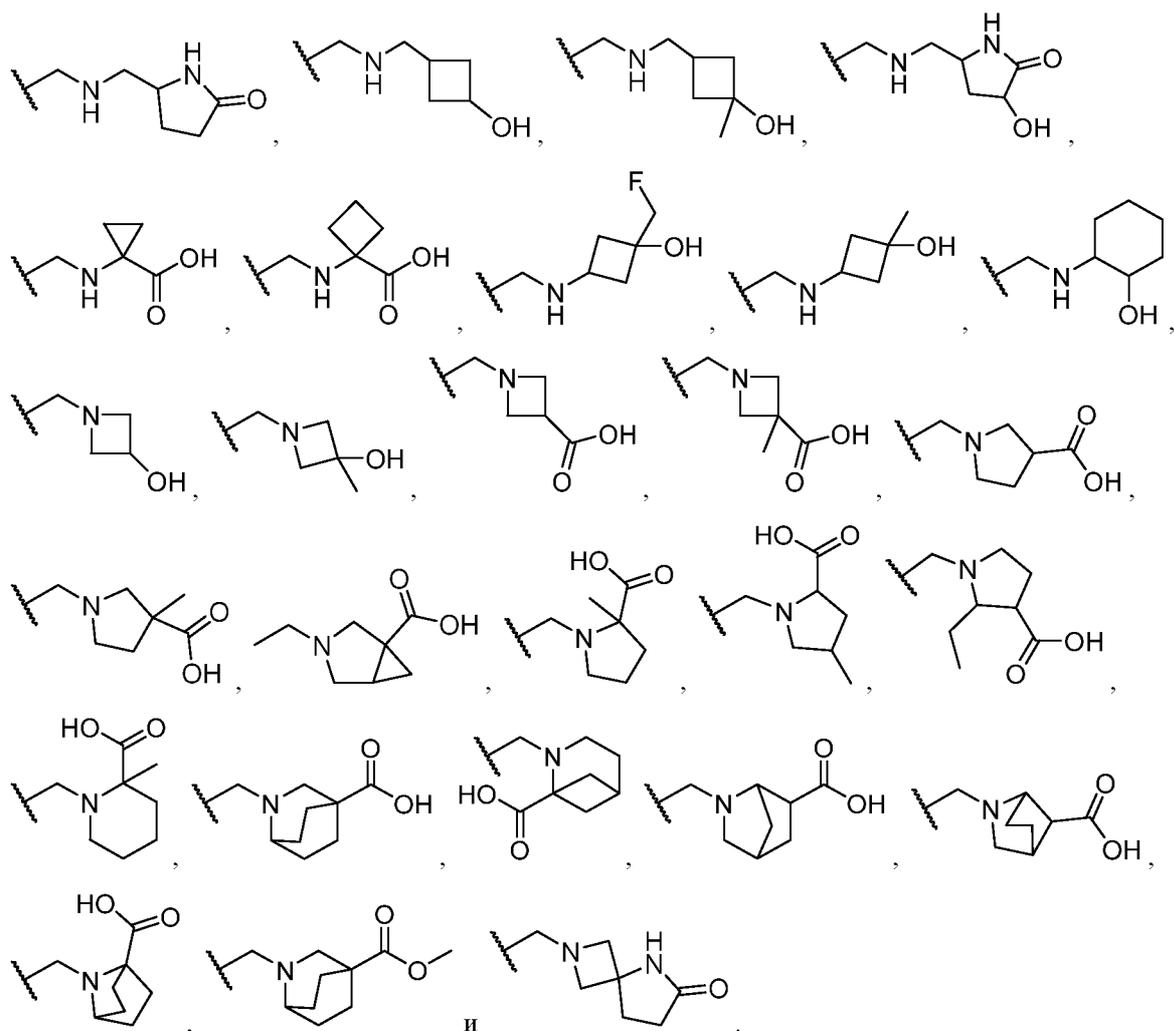
каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-CH_2-NR^1R^2$; где

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из $-OCH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-C(O)N(CH_3)_2$, циклопропила, 5-оксопирролидин-2-ила, необязательно замещенного $-OH$, и циклобутила, замещенного 1-2 заместителями, независимо выбранными из $-OH$ и метила, или C_{3-6} циклоалкил, замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из метила, фторметила, $-OH$ и $-C(O)OH$;

или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из метила, этила, $-OH$, $-C(O)H$ или $-C(O)OCH_3$.

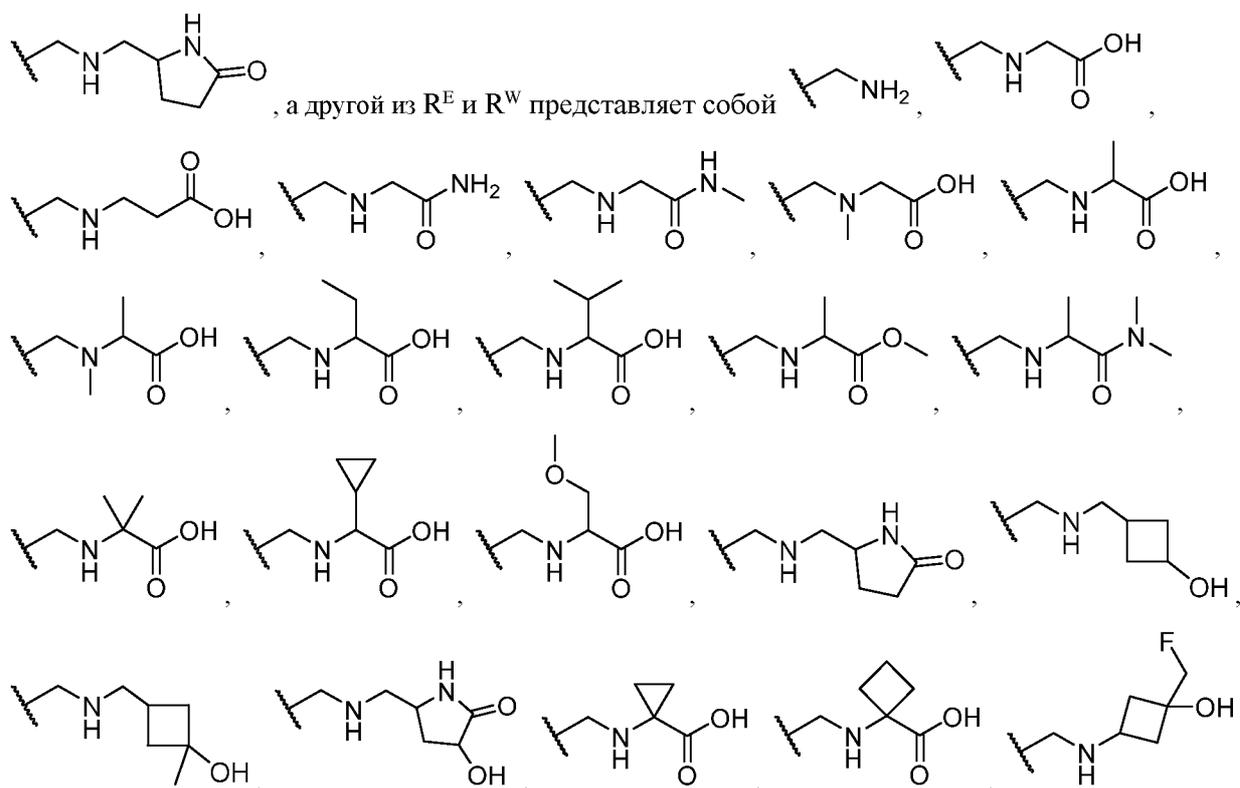
В отдельных вариантах осуществления каждый из R^E и R^W независимо выбран из





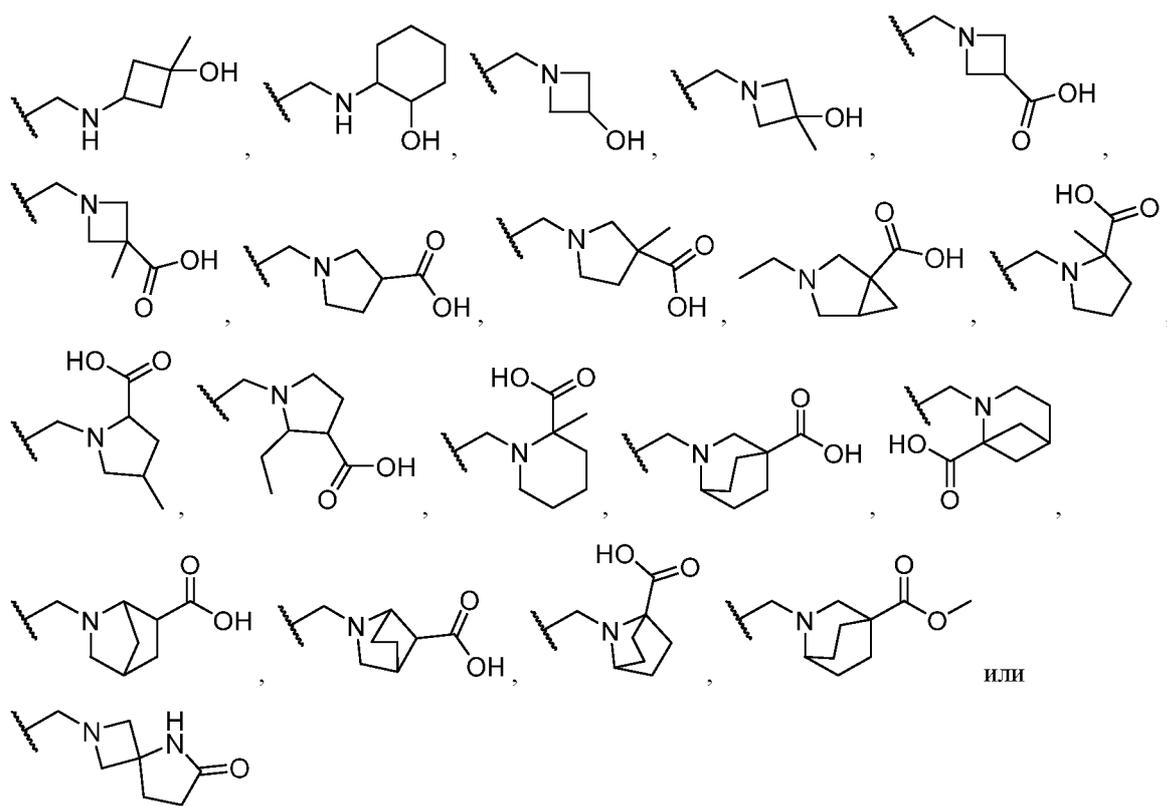
5

В отдельных вариантах осуществления один из R^E и R^W представляет собой



10

, а другой из R^E и R^W представляет собой



В отдельных вариантах осуществления предложено соединение, представленное в таблице 1А, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер.

10 В отдельных вариантах осуществления предложено соединение, представленное в таблице 1В, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер.

В отдельных вариантах осуществления предложено соединение, предложенное в настоящем документе, имеет молекулярную массу менее приблизительно 850 г/моль, или менее приблизительно 800 г/моль, или менее приблизительно 750 г/моль, или менее приблизительно 700 г/моль, или от приблизительно 500 до приблизительно 850 г/моль, или от приблизительно 500 до приблизительно 600 г/моль, или от приблизительно 550 до приблизительно 650 г/моль, или от приблизительно 600 до приблизительно 700 г/моль, или от приблизительно 650 до приблизительно 750 г/моль, или от приблизительно 700 до приблизительно 800 г/моль, или от приблизительно 750 до приблизительно 850 г/моль.

20 Специалисту в данной области техники известно, что каждый вариант осуществления группы (например, R^E), раскрытый в настоящем документе, может быть объединен с любым другим вариантом осуществления каждой из оставшихся групп (например, R^W , Z^1 , Z^3 и т. д.) для создания целого соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, каждое из которых считается входящим в объем настоящего изобретения.

25

Препараты и способы

PD-1 и его лиганд, PD-L1, являются мономерными трансмембранными белками I типа, которые играют ключевые роли в ингибировании и истощении Т-клеток. PD-L1 состоит из двух внеклеточных иммуноглобулин (Ig)-подобных доменов, тогда как PD-1 состоит из единственного

5 внеклеточного Ig-подобного домена и внутриклеточного хвоста. Кристаллическая структура комплекса PD-1/PD-L1 показывает, что PD-1 связывается с PD-L1 со стехиометрией 1:1 с образованием мономерного комплекса (см., например, Cheng et al. *J Biol Chem*, 2013; 288(17); 11771-85, Lin et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105(8); 3011-6, Zak et al. *Structure*, 2015; 23(12); 2341-8). Такое расположение представляет собой особый способ связывания лиганда и механизм

10 передачи сигнала, который отличается от других взаимодействий коингибирующий рецептор/лиганд, таких как CTLA-4/B7, где олигомеризация играет важную роль в передаче сигнала (см., например, Schwartz et al. *Nature*, 2001; 410(6828); 604-8). Взаимодействие PD-1 с PD-L1, наряду с передачей сигналов TCR, приводит к фосфорилированию тирозинов цитоплазматического домена на PD-1 и привлечению тирозинфосфатаз SHP-1 и SHP-2 (Src-

15 homology 2-containing tyrosine phosphatases). Эти фосфатазы дефосфорилируют TCR-ассоциированные белки, что приводит к изменению нижестоящей передачи сигналов, включая блокирование активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и Akt-киназы, нарушение метаболизма глюкозы и ингибирование секреции IL-2 и IFN- γ (см., например, Hofmeyer et al. *J Biomed Biotechnol*, 2011; 2011; 451694, Latchman et al. *Nature immunology*, 2001; 2(3); 261-8).

20 Моноклональные антитела, разработанные для иммунотерапии рака, связывающиеся с PD-1 или PD-L1, продемонстрировали значительную частоту ответа у пациентов, особенно при меланоме, немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), почечноклеточной карциноме (RCC) и раке мочевого пузыря. Многие из этих исследований показали, что блокада оси PD-1/PD-L1 приводит к усилению цитотоксической активности Т-клеток в месте опухоли (см., например, Wherry EJ. *Nat Immunol*, 2011; 12(6); 492-9). Помимо рака, ингибирование этого пути также показало

25 многообещающие возможности в отношении контроля или устранения хронических вирусных инфекций, таких как HBV (см., например, Bengsch et al. *J Hepatol*, 2014; 61(6); 1212-9, Funicello et al. *Gastroenterology*, 2010; 138(2), 682-93, 93 e1-4, Funicello et al. *Gastroenterology*, 2012; 143(6), 1576-85 e4).

Методы

30 В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, пригодное для применения в качестве ингибитора PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1. В некоторых

35 вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, ингибируют

взаимодействие PD-1/PD-L1 путем димеризации PD-L1 или путем индукции или стабилизации образования димера PD-L1.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, подходящий для лечения инфекции HBV, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В одном из вариантов осуществления предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, пригодное для лечения у пациента инфекции HBV или состояния, поддающегося лечению посредством ингибирования PD-1, PD-L1 или взаимодействия PD-1/PD-L1.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения для получения лекарственного средства для лечения или устранения HBV. Устранение HBV во время острой инфекции связано с появлением функциональных HBV-специфических CD8⁺ Т-клеток. Напротив, хроническая инфекция характеризуется наличием дисфункциональных HBV-специфических CD8⁺ Т-клеток, неспособных бороться с вирусной инфекцией (см., например, Boni et al. *J Virol*, 2007; 81(8); 4215-4225, Ferrari, *Liver Int*, 2015; 35; Suppl 1:121-8, Fisicaro et al., *Gastroenterology*, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4, Guidotti et al. *Cell*, 2015; 161(3); 486-500). Механизмы, которые могут способствовать дисфункции HBV-специфических Т-клеток при ХГВ, включают активацию ингибирующих Т-клеточных рецепторов (например, PD-1, CTLA-4 и TIM-3) из-за постоянно высокой вирусной нагрузки и уровней антигенов (см., например, Boni et al. *J Virol*, 2007; 81(8); 4215-4225, Franzese et al. *J Virol*, 2005; 79(6); 3322-3328, Peppas et al. *J Exp Med*, 2013; 210(1); 99-114, Wherry EJ. *Nature immunology* 2011; 12(6); 492-499). Среди всех ингибирующих иммунных рецепторов PD-1 чаще всего активируется на HBV-специфических Т-клетках. Кроме того, многочисленные исследования подтвердили, что большая часть циркулирующих и внутрипеченочных HBV-специфических CD8⁺ Т-клеток у пациентов с ХГВ истощены и экспрессируют высокие уровни PD-1 (см., например, Bengsch et al. *J Hepatol*, 2014; 61(6); 1212-1219, Fisicaro et al., *Gastroenterology*, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4). Примечательно, что дефекты продукции эффекторных цитокинов HBV-специфическими CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками были частично устранены путем блокирования взаимодействия PD-1/PD-L1 с помощью антитела к PD-L1 в МНПК, выделенных у пациентов с ХГВ (см., например, Bengsch et al. *J Hepatol*, 2014; 61(6); 1212-1219, Fisicaro et al., *Gastroenterology*, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4, Fisicaro et al. *Gastroenterology*, 2012; 143(6); 1576-1585 e4). Согласно с этими доклиническими данными, клиническое исследование, в котором оценивали α -PD-1 терапию у субъектов с ХГВ, показало значительное снижение уровней HBsAg у большинства субъектов, включая трех из двадцати пациентов со снижением уровней HBsAg более чем на 0,5 log₁₀ и одного субъекта, у которого наблюдалось функциональное излечение (устойчивая потеря HBsAg и появление

антител к HBs) (см., например, Gane et al. "A phase I study evaluating anti-PD-1 treatment with or without GS-4774 in HBeAg negative chronic hepatitis B patients", реферат PS-044, Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL); 2017; April 19-23; Амстердам, Нидерланды). В совокупности эти данные демонстрируют, что ингибирование оси PD-1/PD-L1 может улучшить функцию Т-клеток у пациентов с ХГВ и повысить частоту функционального излечения. В настоящем документе раскрыты селективные и эффективные низкомолекулярные ингибиторы PD-L1, которые специфически связываются с PD-L1 и ингибируют взаимодействие PD-1/PD-L1, индуцируя димеризацию PD-L1.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, выбранными из ниволумаба, пембролизумаба и атезолизумаба.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения инфекционного заболевания у пациента, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе (например, соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера. Примеры инфекционных заболеваний включают, не ограничиваясь перечисленным, такие заболевания, как гепатит А, гепатит В (HBV), гепатит С (HCV), гепатит D (HDV), ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), вирус папилломы человека (HPV), респираторно-синцитиальный вирус (RSV), тяжелый острый респираторный синдром (SARS), грипп, парагрипп, цитомегаловирус, денге, вирус простого герпеса 1 типа, вирус простого герпеса 2 типа, лейшманиоз и респираторно-синцитиальный вирус, а также их коинфекции, включая коинфекцию HDV/HBV. В отдельных вариантах осуществления инфекционные заболевания включают, не ограничиваясь перечисленным, такие заболевания, как гепатит А, гепатит В (HBV), гепатит D (HDV), ВИЧ, вирус папилломы человека (HPV), респираторно-синцитиальный вирус (RSV), тяжелый острый респираторный синдром (SARS), грипп, парагрипп, цитомегаловирус, денге, вирус простого герпеса 1 типа, вирус простого герпеса 2 типа, лейшманиоз и респираторно-синцитиальный вирус.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любой формулы,

описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

5 В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, для применения в терапии. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль,
10 стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, для получения лекарственного средства для лечения рака.

В одном из вариантов осуществления предложено соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, пригодное для лечения у пациента
15 рака или состояния, поддающегося лечению посредством ингибирования PD-1, PD-L1 или взаимодействия PD-1/PD-L1. Раковые заболевания, подлежащие лечению с помощью соединений формулы (I), раскрытых в настоящем документе, включают рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, почечноклеточный рак, рак легкого, рак яичника, рак шейки матки, рак желудка, рак
20 пищевода, рак головы и шеи, меланому, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, рак головного мозга, рак костей, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого и рак толстой кишки.

В одном из вариантов осуществления предложено соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль,
25 стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, пригодное для лечения у пациента рака или состояния, поддающегося лечению посредством ингибирования PD-1, PD-L1 или взаимодействия PD-1/PD-L1, включая, не ограничиваясь перечисленным, лимфому, множественную миелому и лейкоз. Дополнительные заболевания или состояния, подлежащие лечению, включают, не ограничиваясь перечисленным, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL),
30 острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), хронический миелоидный лейкоз (CML), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), Т-клеточную лимфому, В-клеточную
35 лимфому и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

«Вводить» или «введение» относится к доставке одного или более терапевтических агентов пациенту. В одном из вариантов осуществления введение представляет собой

монотерапию, при которой соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер является единственным активным ингредиентом, вводимым пациенту, нуждающемуся в терапии. В еще одном варианте осуществления введение представляет собой совместное введение, так что два или более терапевтических агентов доставляются вместе во время курса лечения. В одном из вариантов осуществления два или более терапевтических агентов могут быть вместе введены в состав одной лекарственной формы или «комбинированную единицу дозирования» или введены в состав лекарственных форм по отдельности и впоследствии объединены в комбинированную единицу дозирования, что является типичным для внутривенного введения или перорального введения в виде однослойной или двухслойной таблетки или капсулы.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер вводят в эффективном количестве, таком как от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 5 мг в сутки, или от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1 г в сутки указанного соединения. В одном из вариантов осуществления эффективное количество составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 200 мг в сутки. В одном из вариантов осуществления эффективное количество составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг в сутки. В других вариантах осуществления эффективное количество составляет приблизительно 10 мг, приблизительно 9 мг, приблизительно 8 мг, приблизительно 7 мг, приблизительно 6 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 4 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 2 мг, приблизительно 1 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 18 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 80 мг или приблизительно 100 мг в сутки.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент вводят нуждающемуся в этом пациенту-человеку в эффективном количестве каждого из агентов, независимо составляющем от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг на соединение или препарат в сутки на соединения. В одном из вариантов осуществления эффективное количество комбинированного лечения соединением формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, сольватом или таутомером и дополнительным соединением независимо составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 200 мг на соединение в сутки. В одном из вариантов осуществления эффективное количество комбинированного лечения соединением формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью

стереоизомеров, сольватом или таутомером и дополнительным соединением независимо составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг на соединение в сутки. В других вариантах осуществления эффективное количество комбинированного лечения соединением формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, сольватом или таутомером и дополнительным соединением для каждого компонента составляет приблизительно 1 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 18 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 500 мг каждого в сутки.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, и/или комбинацию соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера и дополнительного противоракового агента или его фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в сутки. В еще одном варианте осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, и/или дополнительный противораковый агент или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде насыщающей дозы от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг на соединение в первый день и каждый день или через день или еженедельно в течение до одного месяца с последующей регулярной схемой введения соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, и/или одного или более дополнительных противораковых агентов или видов терапии. Поддерживающая доза может составлять 1-500 мг ежесуточно или еженедельно для каждого компонента многокомпонентной схемы медикаментозного лечения. Квалифицированному специалисту по уходу или лечащему врачу известно, какой режим дозирования лучше всего подходит для конкретного пациента или конкретных условий, и он сможет принять надлежащие решения о схеме лечения для этого пациента. Таким образом, в еще одном варианте осуществления квалифицированный специалист по уходу может адаптировать режим дозирования соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, и/или дополнительного агента(ов), как раскрыто в настоящем документе, в соответствии с конкретными потребностями пациента. Таким образом, ясно, что количество соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, и фактически вводимое количество дополнительного агента обычно определяется врачом с учетом значимых

обстоятельств, включая состояние(я), подлежащее лечению, выбранный способ введения, фактическое вводимое соединение (например, соль или свободное основание) и его относительную активность, возраст, массу тела и ответ отдельно взятого пациента, тяжесть симптомов пациента, и т. п.

5 Совместное введение может также включать введение входящих в состав терапии лекарственных препаратов, например, одного или более соединений формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, и одного или более дополнительных (например, второго, третьего, четвертого или пятого) противораковых или других терапевтических агентов. Такая комбинация одного или более соединений формулы (I) или любой формулы, описанной в
10 настоящем документе, и одного или более дополнительных противораковых или других терапевтических агентов может вводиться одновременно или последовательно (одно за другим) по прошествии разумного периода времени после каждого введения (например, приблизительно от 1 минуты до 24 часов) в зависимости от фармакокинетических и/или фармакодинамических свойств каждого агента или комбинации. Совместное введение может также включать лечение
15 комбинацией фиксированных доз, в которой агенты схемы лечения можно комбинировать в установленной дозировке или комбинированной среде для введения, например, твердой, жидкой или аэрозольной. В одном из вариантов осуществления может быть использован набор для введения лекарственного средства или компонентов лекарственного средства.

Таким образом, один из вариантов осуществления настоящего изобретения относится к
20 способу лечения заболевания, поддающегося лечению с помощью ингибитора PD-1, PD-L1 или ингибитора взаимодействия PD-1/PD-L1, например, рака, включающему введение терапевтически эффективных количеств препаратов одного или более соединений формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, и одного или более дополнительных противораковых агентов, в том числе, например, в виде набора, нуждающегося в этом пациенту.
25 Ясно, что квалифицированный специалист по уходу будет вводить или контролировать введение терапевтически эффективного количества любого соединения (соединений) или комбинаций соединений согласно настоящему изобретению.

«Внутривенное введение» означает введение веществ непосредственно в вену или «внутривенно». По сравнению с другими способами введения, внутривенный (в/в) способ
30 является более быстрым способом доставки жидкостей и лекарственных средств по всему организму. Инфузионный насос позволяет точно контролировать скорость потока и общее количество доставляемого лекарственного средства. Однако в случаях, когда изменение скорости потока не будет иметь серьезных последствий или если насосы недоступны, лекарственное средство часто оставляют стекать по каплям, просто помещая пакет над уровнем пациента и
35 используя зажим для регулирования скорости. В качестве альтернативы можно использовать устройство для быстрой инфузии, если пациенту требуется высокая скорость потока, а устройство для внутривенного доступа имеет достаточно большой диаметр, чтобы вместить его. Оно

представляет собой либо надувную манжету, помещенную вокруг пакета для жидкости, чтобы нагнетать жидкость в организм пациента, либо подобное электрическое устройство, которое также может нагревать вводимую жидкость. Когда пациенту требуются лекарственные средства только в определенное время, применяют интермиттирующую инфузию, не требующую

5 дополнительной жидкости. В ней могут быть использованы те же методы, что и при внутривенном капельном введении (насос или капельное введение самотеком), но после введения полной дозы лекарственного средства трубку отсоединяют от устройства для внутривенного доступа. Некоторые лекарственные средства также вводят путем внутривенного болюсного введения или болюса, что означает, что шприц подключается к устройству для внутривенного

10 доступа, и лекарственное средство вводится напрямую (медленно, если это может вызвать раздражение вены или вызвать слишком быстрое действие). После введения лекарственного средства в поток жидкости в трубке для внутривенного введения необходимы какие-либо средства обеспечения его попадания из трубки в организм пациента. Обычно это достигается за счет того, что поток жидкости течет нормально и тем самым переносит лекарственное средство в

15 кровотока; тем не менее, иногда применяют вторую инъекцию жидкости в качестве «промытки» после инъекции, чтобы быстрее продвинуть лекарственное средство в кровоток. Таким образом, в одном из вариантов осуществления соединение(я) или комбинация соединений, описанных в настоящем документе, могут быть введены путем внутривенного введения по отдельности или в комбинации с введением определенных компонентов схемы лечения пероральным или

20 парентеральным способом.

«Пероральное введение» представляет собой способ введения, при котором вещество принимают внутрь, и включает буккальное, сублабиальное и сублингвальное введение, а также энтеральное введение и введение через дыхательные пути, если только оно не осуществляется, например, через трубку и лекарственное средство поэтому не контактирует напрямую со

25 слизистой оболочкой полости рта. Типичная форма перорального введения терапевтических агентов включает применение таблеток или капсул. Таким образом, в одном из вариантов осуществления соединение(я) или комбинация соединений, описанных в настоящем документе, могут быть введены пероральным способом по отдельности или в комбинации с введением определенных компонентов схемы лечения внутривенным или парентеральным способом.

30 *Фармацевтические препараты*

Соединение(я) формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер могут быть введены в составе фармацевтического препарата. Фармацевтические препараты/композиции, рассматриваемые в настоящем изобретении, содержат, помимо носителя,

35 соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, или комбинацию соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем

документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, необязательно в комбинации с дополнительным агентом, таким как, например, ипилимумаб или его фармацевтически приемлемая соль.

Фармацевтические препараты/композиции, рассматриваемые в настоящем изобретении, также могут быть предназначены для введения путем инъекции и включают водные растворы, масляные суспензии, эмульсии (с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом), а также эликсиры, маннит, декстрозу, или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические наполнители. Водные растворы в физиологическом растворе также обычно применяют для инъекций. Также можно применять этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п. (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и/или применения поверхностно-активных веществ. Действие микроорганизмов может быть предотвращено за счет различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и тому подобного.

Стерильные растворы для инъекций получают путем включения входящего в состав соединения(ий) в необходимом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, такими как перечисленные выше, или при необходимости, с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный наполнитель, содержащий основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций способы получения включают методики вакуумной сушки и лиофилизации, которые позволяют получить порошок активного ингредиента(ов) в комбинации с любым дополнительным желаемым ингредиентом из их раствора, предварительно стерилизованного фильтрацией.

При изготовлении фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, необязательно в комбинации с дополнительным агентом/видом терапии, пригодными для этой цели, или их фармацевтически приемлемой солью, активный ингредиент обычно разбавляют вспомогательным веществом или носителем и/или заключают в или смешивают с таким носителем, который может иметь форму капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может представлять собой твердое, полутвердое или жидкое вещество (как указано выше), которое выполняет функцию наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 20 мас.% активных веществ,

мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и упакованных в стерильных условиях порошков.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Препараты могут дополнительно включать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксибензоаты; подсластители; и вкусоароматические добавки.

Композиции согласно изобретению могут быть введены в состав лекарственных форм таким образом, чтобы обеспечить быстрое, устойчивое или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту, с использованием методик, известных в данной области техники. В одном из вариантов осуществления применяют лекарственные формы с замедленным высвобождением. Системы доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или составы матрицы лекарственное средство-полимер.

Некоторые композиции изготавливают в форме единичной лекарственной формы. Термин «единичные лекарственные формы» или «комбинированная единица дозирования» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, где каждая единица содержит заранее определенное количество одного или более активных веществ (например, соединения (I), необязательно в комбинации с дополнительным агентом), рассчитанное для достижения желаемого эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом, например, в таблетке, капсуле, ампуле или флаконе для инъекции. Однако ясно, что фактически вводимое количество каждого активного агента будет определяться врачом с учетом значимых обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный способ введения, фактические вводимые соединения и их относительную активность, возраст, массу тела и ответ отдельно взятого пациента, тяжесть симптомов пациента и т. п.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент(ы) смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой композиции предварительного препарата, содержащей однородную смесь соединения согласно настоящему изобретению. Под обозначением этих композиций предварительных препаратов как гомогенных имеется в виду, что активный ингредиент(ы) равномерно распределен по всей композиции, так что композиция может быть легко подразделена на одинаково эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли, содержащие соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер согласно настоящему изобретению, необязательно в комбинации со вторым агентом, могут быть покрыты оболочкой или иным образом составлены для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия, или для защиты от кислой среды желудка. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний дозированный элемент и внешний дозированный элемент, причем последний имеет форму оболочки, покрывающей первый. В одном из вариантов осуществления внутренний дозированный элемент может содержать рассматриваемое соединение, а внешний дозированный элемент может содержать второй или дополнительный агент, или наоборот. В качестве альтернативы, комбинированная единица дозирования может иметь смежную конфигурацию, как в капсуле или таблетке, где одна часть или половина таблетки или капсулы заполнена препаратом соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, сольватом или таутомером, а другая часть или половина таблетки или капсулы содержит дополнительный агент.

Для таких кишечнорастворимых слоев или покрытий можно использовать самые разные материалы, включая ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы. Специалисту в данной области техники известны методы и материалы, используемые при производстве дозированных форм препаратов, раскрытых в настоящем документе.

«Лекарственная форма с замедленным высвобождением» или «лекарственная форма с пролонгированным высвобождением» представляет собой лекарственную форму, разработанную для медленного высвобождения терапевтического агента в организм в течение продолжительного периода времени, тогда как «лекарственная форма с немедленным высвобождением» представляет собой лекарственную форму, разработанную для быстрого высвобождения терапевтического агента в организм в течение более короткого периода времени. В некоторых случаях лекарственная форма с немедленным высвобождением может быть покрыта таким образом, чтобы терапевтический агент высвобождался только после того, как он достигнет желаемой цели в организме (например, желудка). Специалист в данной области техники способен разработать лекарственные формы с замедленным высвобождением раскрытых в настоящем документе соединений без проведения дополнительных экспериментов. Таким образом, в одном из вариантов осуществления соединение(я) или комбинация соединений, описанных в настоящем документе, могут быть доставлены в составе лекарственных форм с замедленным высвобождением, по отдельности или в комбинации с введением определенных компонентов схемы лечения пероральным, внутривенным или парентеральным способом.

Для введения соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, по отдельности или в комбинации с дополнительным противораковым агентом, также может быть использован лиофилизированный препарат. Специалисту в данной области техники известно, каким образом можно получить и использовать лиофилизированные препараты лекарственных веществ, подходящих для лиофилизации.

Для введения соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, по отдельности или в комбинации с дополнительным противораковым агентом, также может быть использован высушенный распылением препарат. Специалисту в данной области техники известно, каким образом можно получить и использовать высушенные распылением препараты лекарственных веществ, подходящих для сушки распылением. Для получения лекарственной формы соединения или комбинации соединений, раскрытых в настоящем документе, также могут быть использованы другие известные методики получения препаратов.

В одном из вариантов осуществления инструкции относятся к применению фармацевтической композиции для лечения рака, включая, например, лейкоз или лимфому. В конкретных вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), хронический миелоидный лейкоз (CML), множественную миелому (MM), вялотекущую неходжкинскую лимфому (iNHL), рефрактерную iNHL, неходжкинскую лимфому (NHL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). В одном из вариантов осуществления рак представляет собой Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ALL) или В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ALL). Неходжкинская лимфома включает в себя вялотекущие В-клеточные заболевания, которые включают, например, фолликулярную лимфому, лимфоплазмочитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема и лимфому из клеток маргинальной зоны, а также агрессивные лимфомы, которые включают, например, лимфому Беркитта, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL) и мантийноклеточную лимфому (MCL). В одном из вариантов осуществления рак представляет собой вялотекущую неходжкинскую лимфому (iNHL).

В одном из вариантов осуществления инструкции относятся к применению фармацевтической композиции для лечения аутоиммунного заболевания. Конкретные варианты осуществления аутоиммунного заболевания включают астму, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и волчанку.

Готовые изделия

Предложены готовые изделия, содержащие контейнер, в котором содержится соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. Готовое изделие может представлять собой бутылку, флакон, ампулу, одноразовый аппликатор и т. п., содержащие фармацевтическую композицию, предложенную в настоящем изобретении. Контейнер может быть сформирован из различных материалов, таких как стекло или пластик, и в одном из аспектов он также содержит этикетку, расположенную на контейнере или связанную с ним, на которой приведены инструкции по применению при лечении рака или воспалительных состояний.

Следует понимать, что активный ингредиент может быть упакован в любой материал, способный обеспечивать разумную химическую и физическую стабильность, например, в пакет из алюминиевой фольги.

Также предложены единичные лекарственные формы фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

В готовых изделиях может быть использована любая фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем изобретении, так же, как если бы каждая композиция была специально и отдельно указана как подходящая для использования в готовых изделиях.

Также предложен набор, включающий соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер; этикетку и/или инструкции по применению указанного соединения для лечения заболевания или состояния, опосредованного активностью PD-1, PD-L1 или взаимодействием PD-1/PD-L1.

Также предложено готовое изделие, включающее соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер; и контейнер. В одном из вариантов осуществления контейнер может представлять собой флакон, сосуд, ампулу, предварительно заполненный шприц или пакет для внутривенного вливания.

Препараты соединения(ий) согласно настоящему изобретению, т. е. соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, или комбинации соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера и дополнительного агента, могут быть получены путем смешивания указанных

соединений или их соли с одним или более нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями, носителями и/или разбавителями, и/или адъювантами, в совокупности называемыми в настоящем документе вспомогательными веществами или веществами-носителями. Соединения согласно изобретению могут быть введены любым подходящим
5 способом, например, в форме фармацевтической композиции, подходящей для такого способа, и в терапевтически эффективной дозе. Соединения или комбинация соединений согласно изобретению могут быть доставлено перорально, через слизистые оболочки, парентерально, в том числе внутрисосудисто, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно и интраназально в лекарственных формах, содержащих обычные фармацевтические
10 вспомогательные вещества.

В одном из вариантов осуществления комбинация соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера и дополнительного агента, пригодного для лечения рака, может иметь вид препарата с фиксированными дозами или
15 комбинированного препарата в виде таблетки, капсулы или предварительно приготовленной смеси для внутривенного введения. В еще одном варианте осуществления комбинация фиксированных доз содержит соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, и дополнительный противораковый агент. Другие препараты с фиксированными дозами могут включать предварительно приготовленные жидкости, суспензии,
20 эликсиры, аэрозольные спреи или пластырные формы выпуска. В контексте настоящего документа препараты с фиксированными дозами или комбинированные препараты являются синонимами одновременного совместного введения активных ингредиентов соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера и по меньшей
25 мере одного дополнительного агента.

Комбинированная терапия

Также предложены способы лечения, при которых соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер вводят пациенту в комбинации с
30 одним или более дополнительными активными агентами или видами терапии. Описанное в настоящем документе соединение может быть использовано или комбинировано с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Один или более дополнительных терапевтических агентов включают, не ограничиваясь перечисленным, ингибитор, агонист, антагонист, лиганд, модулятор, стимулятор, блокатор, активатор или супрессор гена, лиганд,
35 рецептор, белок, фактор, такой как гомолог 1 онкогена вируса мышшиного лейкоза Абельсона (ABL, такой как ABL1), ацетил-КоА карбоксилазу (такую как ACC1/2), активированную киназу CDC (ACK, такую как ACK1), аденозиндезаминазу, аденозиновый рецептор (такой как A2B, A2a,

АЗ), аденилатциклазу, АДФ-рибозилциклазу-1, рецептор аденокортикотропного гормона (АСТН), аэролизин, ген АКТ1, протеинкиназу Alk-5, щелочную фосфатазу, альфа-1 адренорецептор, альфа-2 адренорецептор, альфа-кетоглутаратдегидрогеназу (KGDH), аминопептидазу N, АМФ-активируемую протеинкиназу, киназу анапластической лимфомы (ALK, такую как ALK1), андрогеновый рецептор, ангиопоэтин (такой как лиганд-1, лиганд-2), ген ангиотензина (AGT), протеинкиназу гомолога 1 онкогена вируса мышшиной тимомы (АКТ) (такую как АКТ1, АКТ2, АКТ3), ген аполипопротеина А-I (АРОА1), апоптоз-индуцирующий фактор, апоптозный белок (такой как 1, 2), регулирующие апоптозические сигналы киназу (ASK, такую как ASK1), аргиназу (I), аргининдеиминазу, ароматазу, ген астероидного гомолога 1 (ASTE1), связанную с атаксией-телеангиэктазией и Rad 3 (ATR) серин/треонин-протеинкиназу, протеинкиназу Auroga (такую как 1, 2), рецептор тирозинкиназы Axl, ген, содержащий бакуловиральный IAP повтор 5 (BIRC5), базиджин, ген В-клеточной лимфомы 2 (BCL2), Bcl2-связывающий компонент 3, белок Bcl2, ген BCL2L11, белок и ген BCR (область локализации сайта инициации реаранжировки), бета-адренорецептор, бета-катенин, В-лимфоцитарный антиген CD19, В-лимфоцитарный антиген CD20, молекулу В-лимфоцитарной клеточной адгезии, В-лимфоцитарный стимулирующий лиганд, лиганд костного морфогенетического белка-10, модулятор лиганда костного морфогенетического белка-9, белок брахиурии, рецептор брадикинина, протоонкоген В-Raf (BRAF), тирозинкиназу Vrc-Abl, бромодомен и внешний домен (BET)-содержащий белок (такой как BRD2, BRD3, BRD4), тирозинкиназу Брутона (BTK), кальмодулин, кальмодулин-зависимую протеинкиназу (CaMK, такую как CaMKII), раково-тестикулярный антиген 2, раково-тестикулярный антиген NY-ESO-1, ген раково-тестикулярного антигена 1В (STAG1), каннабиноидный рецептор (такой как CB1, CB2), карбоангидразу, казеинкиназу (СК, такую как SKI, SKII), каспазу (такую как каспаза-3, каспаза-7, каспаза-9), CASP8-FADD-подобный регулятор цистеинпептидазы, связанной с каспаза 8-апоптозом, белок домена рекрутирования каспазы-15, катепсин G, ген CCR5, CDK-активирующую киназу (CAK), киназу контрольных точек (такую как CHK1, CHK2), хемокиновый (С-С мотива) рецептор (такой как CCR2, CCR4, CCR5, CCR8), хемокиновый (С-С мотива) рецептор (такой как CXCR4, CXCR1 и CXCR2), лиганд хемокина CC21, рецептор холецистокинина CCK2, хорионический гонадотропин, с-Kit (тирозин-протеинкиназа Kit или CD117), клаудин (такой как 6, 18), кластер дифференцировки (CD), такой как CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, лиганд рецептора CD40, лиганд CD40, ген CD40LG, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e, ген CD70, CD74, CD79, CD79b, ген CD79B, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, антиген CD276; ген кластерина (CLU), кластерин, с-Met (рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR)), комплемент C3, фактор роста соединительной ткани, субъединицу 5 сигнасомы COP9, CSF-1 (рецептор колониестимулирующего фактора 1), ген CSF2, рецептор CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4), циклин D1, циклин G1, циклинзависимые киназы (CDK, такая как CDK1, CDK1B, CDK2-9), циклооксигеназу (такую как 1, 2), ген CYP2B1, цистеин-

пальмитоилтрансферазу дикобраза, цитохром P450 11B2, цитохром P450 17, цитохром P450 17A1, цитохром P450 2D6, цитохром P450 3A4, цитохром P450-редуктазу, cytokine signalling (передача сигналов от цитокина)-1, cytokine signalling-3, цитоплазматическую изоцитратдегидрогеназу, цитозиндезаминазу, цитозин-ДНК-метилтрансферазу, цитотоксический Т-лимфоцитарный белок-4, ген DDR2, дельта-подобный лиганд белка (такой как 3, 4), дезоксирибонуклеазу, лиганд Dickkopf-1, дигидрофолатредуктазу (DHFR), дигидропиримидиндегидрогеназу, дипептидилпептидазу IV, рецептор с дискоидиновым доменом (DDR, такой как DDR1), ДНК-связывающий белок (такой как HU-бета), ДНК-зависимую протеинкиназу, ДНК-гиразу, ДНК-метилтрансферазу, ДНК-полимеразу (такую как альфа), ДНК-праймазу, dUTP-пирофосфатазу, L-дофахромтаутомераза, белок, подобный белку микротрубочек иглокожих 4, тирозинкиназный рецептор EGFR, эластаза, фактор элонгации 1-альфа 2, фактор элонгации 2, эндоглин, эндонуклеазу, эндоплазмин, эндосиалин, эндостатин, эндотелин (такой как ET-A, ET-B), усилитель гомолога zeste 2 (EZH2), тирозинкиназу эфрина (EPH) (такую как EphA3, Ephb4), лиганд эфрина B2, эпидермальный фактор роста, рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), ген рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), эпиген, адгезивную молекулу эпителиальных клеток (EPCAM), тирозинкиназный рецептор Erb-b2 (v-erb-b2 гомолог 2 онкогена вируса эритробластога птиц), тирозинкиназный рецептор Erb-b3, тирозинкиназный рецептор Erb-b4, E-селектин, эстрадиол-17-бета дегидрогеназу, эстрогеновый рецептор (такой как альфа, бета), рецептор, связанный с эстрогеном, ген эукариотического фактора инициации трансляции 5A (EIF5A), экспортин 1, киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (такую как 1, 2), киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (ERK), фактор (такой как Ха, VIIa), рецептор фарнезоида x (FXR), Fas-лиганд, синтазу жирных кислот (FASN), ферритин, лиганд FGF-2, лиганд FGF-5, фактор роста фибробластов (FGF, такой как FGF1, FGF2, FGF4), фибронектин, Fms-подобную тирозинкиназу-3 (Flt3), лиганд Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT3L), киназу фокальной адгезии (FAK, такую как FAK2), простат-специфический мембранный антиген, фолатгидролазу 1 (FOLH1), рецептор фолиевой кислоты (такой как альфа), фолат, транспортер фолатов 1, тирозинкиназу FYN, фермент, расщепляющий белок в месте спаренных основных аминокислот (FURIN), бета-глюкуронидазу, галактозилтрансферазу, галектин-3, ганглиозид GD2, глюкокортикоид, глюкокортикоид-индуцированный рецептор семейства TNFR (GITR), глутаматкарбоксипептидазу II, глутаминазу, глутатион-S-трансферазу P, гликоген-синтаза-киназу (GSK, такая как 3-бета), глипикан-3 (GPC3), гонадотропин-высвобождающий гормон (GNRH), рецептор гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), лиганд гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (GCSF), белок, связанный с рецептором фактора роста 2 (GRB2), Ggr78 (регулируемый глюкозой белок 78 кДа) кальций-связывающий белок, ген молекулярного шаперона groEL2, гемоксигеназу 1 (HO1), белки теплового шока (такой как 27, 70, 90 альфа, бета), ген белка теплового шока, рецептор термостабильного энтеротоксина, белок hedgehog, гепараназу, фактор роста гепатоцитов, HERV-H LTR связывающий белок 2, гексокиназу, H2-гистаминовый рецептор, гистоновую метилтрансферазу (DOT1L),

гистондеацетилазу (HDAC, такую как 1, 2, 3, 6, 10, 11), гистон H1, гистон H3, антиген HLA класса I (A-2 альфа), антиген HLA класса II, белок гомеобокса NANOG, ген HSPB1, человеческий лейкоцитарный антиген (HLA), белок вируса папилломы человека (такой как E6, E7), гиалуроновую кислоту, гиалуронидазу, фактора, индуцируемого гипоксией, 1-альфа (HIF1 α),

5 импринтинговый ген транскрипта, экспрессируемого при беременности (H19), митоген-активируемую протеинкиназу 1 (MAP4K1), тирозин-протеинкиназу HCK, I-каппа-B киназу (IKK, такую как IKK β), IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-12, ген IL-12, IL-15, IL-17, ген IL-2, альфа-субъединицу рецептора IL-2, IL-2, рецептор IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, иммуноглобулин (такой как G, G1, G2, K, M), Fc-рецептор иммуноглобулина, Fc-рецептор иммуноглобулина гамма (такой как I, III, IIIA), индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO, такую как IDO1), ингибитор индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназы 1, инсулиновый рецептор, инсулиноподобный фактор роста (такой как 1, 2), интегрин альфа-4/бета-1, интегрин альфа-4/бета-7, интегрин альфа-5/бета-1, интегрин альфа-V/бета-3, интегрин альфа-V/бета-5, интегрин альфа-V/бета-6, молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), интерферон (такой как альфа, альфа 2, бета, гамма), интерферон-индуцибельный белок,

15 отсутствующий при меланоме 2 (AIM2), рецептор интерферона I типа, лиганд интерлейкина 1, рецептор интерлейкина 13 альфа 2, лиганд интерлейкина 2, рецептор интерлейкина-1-ассоциированную киназу 4 (IRAK4), интерлейкин-2, лиганд интерлейкина-29, изоцитратдегидрогеназу (такая как IDH1, IDH2), Янус-киназу (JAK, такую как JAK1, JAK2), Jun N-терминальную киназу, ген калликреин-связанной пептидазы 3 (KLK3), Ig-подобный рецептор клеток-киллеров, рецептор с доменом, содержащим киназную вставку (KDR), кинезин-подобный белок KIF11, ген гомолога вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен (KRAS), рецептор кисспептина (KiSS-1), ген KIT, тирозинкиназу гомолога вирусного онкогена саркомы кошек v-kit Харди-Цукермана 4 (KIT), лактоферрин, ланостерин-14 деметилазу, LDL рецептор-ассоциированный белок-1, лейкотриен-A4-гидролазу, листериолизин, L-селектин, рецептор

25 лютеинизирующего гормона, лиазу, белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3), лимфоцитарный антиген 75, рецептор лимфоцитарного функционального антигена-3, лимфоцит-специфическую тирозиновую протеинкиназу (LCK), лимфотактин, Lyn (Lck/Yes новую) тирозинкиназу, лизиндеметилазы (такие как KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), рецептор лизофосфатидной кислоты-1, ген белка семейства белков лизосомальной мембраны (LAMP), гомолог лизилоксидазы 2, белок лизилоксидазы (LOX), лизилоксидазоподобный белок (LOXL, такой как LOXL2), киназу прогениторных гемопоэтических клеток 1 (HPK1), ген рецептора фактора роста гепатоцитов (MET), лиганд макрофагального колониестимулирующего фактора (MCSF), фактор ингибирования миграции макрофагов, ген MAGEC1, ген MAGEC2, главный белок vault, MAPK-активируемую протеинкиназу (такую как MK2), связанный с Mas рецептор, сопряженный с G-белком, матриксную металлопротеиназу (MMP, такую как MMP2, MMP9), белок дифференцировки Mcl-1, p53-связывающий белок Mdm2, белок Mdm4, антиген меланомы Melan-A (MART-1), белок меланоцитов Pmel 17, лиганд меланоцитостимулирующего гормона, ген антигена меланомы семейства A3 (MAGEA3), меланома-ассоциированный антиген

30

35

(такой как 1, 2,3,6), мембранную медную аминоксидазу, мезотелин, тирозинкиназа MET, метаботропный рецептор глутамата 1, металлоредуктазу STEAP1 (шеститрансмембранный эпителиальный простатический антиген 1), метастин, метионинаминопептидазу-2, метилтрансферазу, митохондриальную 3-кетоацил-коэнзим-А-тиолазу, митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК), митоген-активируемую протеинкиназу (МЕК, такую как МЕК1, МЕК2), mTOR (механистическая мишень рапамицина (серин/треонин-киназа), комплекс mTOR (такой как 1,2), муцин (такой как 1, 5А, 16), гомолог mit T (MTH, такой как MTH1), протоонкогенный белок Мус, ген миелоидного лейкоза 1 (MCL1), белок миристоилированного аланин-богатого субстрата протеинкиназы С (MARCKS), НАД АДФ-рибозилтрансферазу, рецептор натрийуретического пептида С, молекулу адгезии нервных клеток 1, рецептор нейрокинина 1 (NK1), рецептор нейрокинина, нейропиплин 2, NF-κВ-активирующий белок, NIMA-связанную киназу 9 (NEK9), синтазу оксида азота, рецептор NK-клеток, рецептор NK3, NKG2 A B активирующий NK-рецептор, норадреналиновый транспортер, Notch (такой как рецептор Notch-2, рецептор Notch-3, рецептор Notch-4), ядерный фактор-2, подобный эритроидному деривату-2, ядерный фактор (NF) каппа В, нуклеолин, нуклеофосмин, киназу анапластической лимфомы и нуклеофосмина (NPM-ALK), 2-оксоглутаратдегидрогеназу, 2,5-олиго-аденилат-синтетазу, O-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу, опиоидный рецептор (такой как дельта), орнитиндекарбоксилазу, оротат-фосфорибозилтрансферазу, орфанный ядерный гормональный рецептор NR4A1, остеокальцин, фактор дифференцировки остеокластов, остеоопонтин, рецептор OX-40 (член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 4 TNFRSF4 или CD134), белок Р3, киназу р38, МАР-киназу р38, белок-супрессор опухолевого роста р53, лиганд паратиреоидного гормона, рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR, такие как альфа, дельта, гамма), Р-гликопротеин (такой как 1), гомолог фосфатазы и тензина (PTEN), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), фосфоинозитид-3-киназу (PI3K, такую как альфа, дельта, гамма), киназу фосфорилазы (PK), ген PKN3, плацентарный фактор роста, фактор роста тромбоцитов (PDGF, такой как альфа, бета), фактор роста тромбоцитов (PDGF, такой как альфа, бета), транспортер плейотропной лекарственной резистентности, плексин В1, ген PLK1, Polo-подобную киназу (PLK), Polo-подобную киназу 1, поли(АДФ-рибоза)-полимеразу (PARP, такую как PARP1, 2 и 3), ген предпочтительно экспрессируемого антигена меланомы (PRAME), пренил-связывающий белок (PrPB), вероятный фактор транскрипции PML, прогестероновый рецептор, белок программируемой клеточной смерти 1 (PD-1), ингибитор лиганда программируемой клеточной смерти 1 (PD-L1), ген просапозина (PSAP), рецептор простааноида (EP4), простат-специфический антиген, простатическую кислую фосфатазу, протеасому, белок E7, фарнезилтрансферазу, протеинкиназу (PK, такую как А, В, С), тирозин-протеинкиназу, тирозинфосфатазу-бета, протоонкогенную серин/треонин-протеинкиназу (PIM, такую как PIM-1, PIM-2, PIM-3), Р-селектин, пурин-нуклеозидфосфорилазу, пуринергический рецептор P2X лиганд-зависимый ионный канал 7 (P2X7), пируватдегидрогеназу (PDH), киназу пируватдегидрогеназы, пируваткиназу (PYK), 5-альфа-редуктазу, проетинкиназу Raf (такую как 1, В), ген RAF1, ген Ras,

ГТФазу Ras, ген RET, рецептор тирозинкиназы Ret, белок ретинобластомы, рецептор ретиноевой кислоты (такой как гамма), ретиноидный X рецептор, ГТФазу Rheb (гомолог Ras, в большом количестве содержащийся в головном мозге), Rho (гомолог Ras)-ассоциированную протеинкиназу 2, рибонуклеазу, рибонуклеотидредуктазу (такую как субъединица M2), рибосомальную

5 протеинкиназу S6, РНК-полимеразу (такую как I, II), тирозинкиназу Ron (Recepteur d'Origine Nantais), ген ROS1 (ROS протоонкоген 1, рецепторная тирозинкиназа), тирозинкиназу Ros1, транскрипционный фактор, связанный с карликовостью 3, гамма-секретазу, кальций-связывающий белок S100 A9, саркоплазматическая кальций-АТФазу, белок вторичный митохондриальный активатор каспаз (SMAC), секретируемый связанный с ожогом белок-2,

10 семафорин-4D, сериновую протеазу, серин/треонин-киназу (STK), серин/треонин-протеинкиназу (ТБК, такую как ТБК1), преобразователь сигналов и активатор транскрипции (STAT, такой как STAT-1, STAT-3, STAT-5), член 7 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAM), ген шеститрансмембранного эпителиального простатического антигена (STEAP), SL лиганд цитокина, рецептор smoothed (SMO), натрий-йодный котранспортер, натрий-фосфатный

15 котранспортер 2B, рецептор соматостатина (такой как 1, 2, 3, 4, 5), белок Sonic hedgehog, Son of sevenless (SOS), фактор транскрипции специфический белок 1 (Sp1), сфингомиелинсинтазу, сфингозинкиназу (такую как 1, 2), сфингозин-1-фосфатный рецептор-1, тирозинкиназу селезенки (SYK), ген SRC, тирозинкиназу Src, ген STAT3, стероидсульфатазу, рецептор стимулятора генов интерферона (STING), белок-стимулятор генов интерферона, лиганд стромального клеточного фактора 1, SUMO (малый убиквитин-подобный модификатор), супероксиддисмутазу, белок

20 сурвивин, синапсин 3, синдекан-1, альфа-синуклеин, Т-клеточный поверхностный гликопротеин CD28, tank-связывающую киназу (ТБК), ген субъединицы В РНК-полимеразы I ТАТА бокс-связывающего белок-ассоциированного фактора (TAF1B), дзета-цепь Т-клеточного CD3 гликопротеина, дифференцировочный антиген Т-клеток CD6, белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3), Т-клеточный поверхностный гликопротеин CD8, протеин-тирозинкиназу Тес, рецептор тирозинкиназы Тек, теломераза, ген обратной

25 транскриптазы теломеразы (TERT), тенасцин, лиганд TGF-бета 2, рецептор тромбопоэтина, тимидинкиназу, тимидинфосфорилазу, тимидилатсинтазу, тимозин (такой как альфа 1), рецептор тиреоидного гормона, рецептор тиреостимулирующего гормона, тканевый фактор, TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд, TNFR1-ассоциированный домен смерти, рецептор TNF-связанного апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL), ген TNFSF11, ген TNFSF9, Toll-подобный рецептор (TLR, такой как 1-13), топоизомеразу (такую как I, II, III), фактор транскрипции, трансферазу, трансферрин, киназу трансформирующего фактора роста (TGF, такую как бета), рецепторную киназу трансформирующего фактора роста TGF-β,

35 транsgлутаминазу, белок, связанный с транслокацией, трансмембранный гликопротеин NMB, трансдуктор кальциевого сигнала Tgor-2, ген трофобластического гликопротеина (TPBG), трофобластический гликопротеин, рецептор тропомиозин-рецепторной киназы (Trk) (такой как TrkA, TrkB, TrkC), триптофан-5-гидроксилазу, тубулин, фактор некроза опухоли (TNF, такой как

альфа, бета), рецептор фактора некроза опухоли 13С, locus прогрессирования опухоли 2 (TPL2), ген опухолевого белка 53 (TP53), ген кандидатного онкосупрессора 2 (TUSC2), тирозиназу, тирозингидроксилазу, тирозинкиназу (ТК), рецептор тирозинкиназы, рецептор тирозинкиназы с иммуноглобулин-подобным и EGF-подобным доменами (TIE), ингибитор тирозин-протеинкиназы

5 ABL1, убиквитин, изофермент убиквитин карбокси-концевая гидролаза L5, тиоэстеразу убиквитина-14, фермент, конъюгирующий убиквитин E2I (UBE2I, UBC9), уреазу, урокиназный активатор плазминогена, утероглобин, ванилоид VR1, белок адгезии эндотелия сосудов 1 типа, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), V-доменный иммуноглобулиновый супрессор Т-клеточной активации (VISTA), рецептор VEGF-1, рецептор VEGF-2, рецептор VEGF-

10 3, VEGF-A, VEGF-B, виментин, рецептор витамина D3, протоонкогенную тирозин-протеинкиназу Yes, протеинкиназа Wee-1, антиген опухоли Вильмса 1, белок опухоли Вильмса, X-сцепленный ингибитор апоптоза, белковый фактор транскрипции с цинковыми пальцами или любую их комбинацию.

В одном из вариантов осуществления способ лечения рака и/или заболеваний или

15 симптомов, сопутствующих раку, обостряемых или вызываемых раком, например, аллергического заболевания, и/или аутоиммунного, и/или воспалительного заболевания, и/или острой воспалительной реакции, включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или

20 таутомера, необязательно в комбинации с дополнительным агентом (например, вторым, третьим, четвертым или пятым активным агентом), который может быть пригодным для лечения рака, аллергического заболевания, и/или аутоиммунного, и/или воспалительного заболевания, и/или острой воспалительной реакции, присущей раку или сопутствующей ему. Лечение вторым, третьим, четвертым или пятым активным агентом может проводиться до, одновременно с или

25 после лечения соединением формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, сольватом или таутомером. В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер находится в комбинации с другим

30 активным агентом в одной лекарственной форме. Подходящие противоопухолевые или противораковые терапевтические средства, которые могут применяться в комбинации с соединением формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, сольватом или таутомером, включают, не ограничиваясь перечисленным, химиотерапевтические агенты,

35 например, митомицин С, карбоплатин, таксол, цисплатин, паклитаксел, этопозид, доксорубицин или комбинацию, содержащую по меньшей мере один из вышеуказанных химиотерапевтических агентов. Также могут применяться радиотерапевтические противоопухолевые агенты, по отдельности или в комбинации с химиотерапевтическими агентами.

Соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер могут быть эффективны в качестве химиосенсибилизирующих агентов и, таким образом, могут быть эффективны в комбинации с другими химиотерапевтическими лекарственными средствами, в частности, лекарственными средствами, индуцирующими апоптоз. Таким образом, в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ повышения чувствительности раковых клеток к химиотерапии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в химиотерапии или проходящему курс химиотерапии, химиотерапевтического агента вместе с соединением формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, сольватом или таутомером в количестве, достаточном для повышения чувствительности раковых клеток к химиотерапевтическому агенту.

Комбинированная противораковая терапия

Описанные в настоящем документе соединения могут быть использованы или комбинированы с одним или более из химиотерапевтического агента, противоракового агента, антиангиогенного агента, антифиброзного агента, иммунотерапевтического агента, терапевтического антитела, биспецифического антитела и «антителоподобного» терапевтического белка (такого как DART®, Duobodies®, Bites®, XmAb®, TandAb®, производные Fab), конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), радиотерапевтического агента, противоопухолевого агента, антипролиферативного агента, онколитического вируса, модификатора или редактора генов (например, CRISPR/Cas9, нуклеазы с цинковыми пальцами или синтетические нуклеазы, TALEN), иммунотерапевтического агента на основе CAR (химерный антигенный рецептор) Т-клеток, сконструированного Т-клеточного рецептора (TCR-T) или любой их комбинацией. Эти терапевтические агенты могут иметь форму соединений, антител, полипептидов или полинуклеотидов. В одном из вариантов осуществления в заявке предложен продукт, содержащий соединение, описанное в настоящем документе, и дополнительный терапевтический агент в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии.

В контексте настоящего документа подразумевается, что термин «химиотерапевтический агент» или «химиотерапевтический препарат» (или «химиотерапия» в случае лечения химиотерапевтическим агентом) охватывает любое небелковое (т. е. непептидное) химическое соединение, пригодное для лечения рака. Примеры химиотерапевтических агентов включают, не ограничиваясь перечисленным: алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодепа, карбоквон, метуредеп и уредеп; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид и триметилломеламин; ацетогенины, в особенности буллатацин и буллатацинон; камптотецин,

включая синтетический аналог топотекан; бриостатин, каллистатин; СС-1065, включая его синтетические аналоги адоцелезин, карцелизин и бицелезин; криптофицины, в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8; доластатин; дуокармицин, включая его синтетические аналоги KW-2189 и СВИ-ТМІ; элеутеробин; 5-азациитидин; панкратистатин; саркодиктиин; спонгистатин;

5 азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, глюфосфамид, эвофосфамид, бендамустин, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксида гидрохлорид, мелфалан, новембицин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид и урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, форемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как эндиинового антибиотики (например, калихимицин, в

10 особенности, калихимицин гамма II и калихимицин phiII), динемидин, включая динемидин А, бифосфонаты, такие как хлоронат, эсперамицин, хромофор неокарциностаин и родственные хромопротеиновые антибиотики хромофоры, аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин

15 (включая морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и деоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пурамицин, квеламицин, родорубицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностаин и зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-

20 фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как демоптерин, метотрексат, птероптерин и триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн и тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин и флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан и тестостерон; средства,

25 угнетающие функции надпочечников, такие как аминоклутетимид, митотан и трилостан; восполнители фолиевой кислоты, такие как фолиевая кислота; радиотерапевтические агенты, такие как радий-223; трихотхедины, в особенности Т-2 токсин, верракурин А, роридин А и ангуидин; таксоиды, такие как паклитаксел (TAXOL[®]), абраксан, доцетаксел (TAXOTERE[®]), кабазитаксел, BIND-014, тезетаксел; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин, NC-

30 6004 наноплатин; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминоклевулиновая кислота; этилурацил; амсакрин; гестрабуцил; бисантрен; эдатрексат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптинума ацетат; эпотилон; этоглуцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лейковорин; лонидамин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и анзамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостаин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон;

35 фторпиримидин; фолиевая кислота; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахарид-К (PSK); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; теназоновая кислота; трабектедин, триазиквон; 2,2',2"-трихлортримиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C");

циклофосфамид; тиотепа; хлорамбуцил; гемцитабин (GEMZAR®); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; винбластин; препараты платины; этопозид (VP-16); ифосфамид; митроксантрон; ванкрестин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; СРТ-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000;

- 5 диформетилорнитин (DFMO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; NUC-1031; FOLFIRI (фторурацил, лейковорин и иринотекан); и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленного.

Описанное в настоящем документе соединение может быть использовано или комбинировано с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. По своему механизму действия терапевтические агенты могут быть классифицированы, например, на следующие группы: антиметаболиты/противораковые агенты, такие как аналоги пиримидина флоксуридин, капецитабин, цитарабин, СРХ-351 (липосомальный цитарабин, даунорубин) и ТАС-118; аналоги пурина, антагонисты фолиевой кислоты (такие как пралатрексат) и родственные ингибиторы; антипролиферативные/антимитотические агенты, в том числе продукты природного происхождения, такие как алкалоиды барвинка (винбластин, винкрестин) и агенты, разрушающие микротрубочки, такие как таксан (паклитаксел, доцетаксел), винбластин, нокодазол, эпотилоны, винорелбин (NAVELBINE®) и эпиподофиллотоксины (этопозид, тенипозид); ДНК-повреждающие агенты, такие как актиномицин, амсакрин, бусульфан, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид (CYTOXAN®), дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, ифосфамид, мелфалан, мерхлорэтамин, митомицин С, митоксантрон, нитрозомочевина, прокарбазин, таксол, таксотер, тенипозид, этопозид и триэтилентифосфорамид; агенты, гипометилирующие ДНК, такие как гуадецитабин (SGI-110), ASTX727; антибиотики, такие как дактиномицин, даунорубин, доксорубин, идарубин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин); ферменты, такие как L-аспарагиназа, системно метаболизирующая L-аспарагин и лишаящая его клетки, не способные синтезировать свой собственный аспарагин; антитромбоцитарные средства; ДНКи олигонуклеотиды, нацеленные на Bcl-2, такие как PNT2258; агенты, активирующие или реактивирующие латентный вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), такие как панобиностат и ромидепсин; стимуляторы аспарагиназы, такие как крисантаспаза (Erwinase®) и GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), каласпаргаза пегол; ингибиторы пан-Trk, ROS1 и ALK, такие как энтректиниб, TPX-0005; ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK), такие как алектиниб, церитиниб; антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как азотистые иприты циклофосфамид и аналоги (мелфалан, хлорамбуцил, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилнитрозомочевины (кармустин) и аналоги, стрептозоцин и триазены (дакарбазин); антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат); комплексные соединения платины (цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан и аминоклутетимид; гормоны, аналоги гормонов (эстроген, тамоксифен, гозерелин, бикалутамид и нилутамид) и ингибиторы ароматазы (летрозол

и анастрозол); антикоагулянты, такие как гепарин, синтетические соли гепарина и другие ингибиторы тромбина; фибринолитические агенты, такие как тканевый активатор плазминогена, стрептокиназа, урокиназа, аспирин, дипиридамол, тиклопидин и клопидогрел; антимиграционные агенты; антисекреторные средства (брефельдин); иммунодепрессанты, такие как такролимус, сиролимус, азатиоприн и микофенолат; ингибиторы факторов роста и ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов; ингибиторы фактора роста фибробластов, такие как FPA14; антитела к VEGFR, такие как IMC-3C5, GNR-011, танибирумаб; антитела к VEGF/DDL4, такие как ABT-165; антитела к кадгеринам, такие как НКТ-288; антитела к CD70, такие как AMG-172; антитела к белку, содержащему богатый лейцином повтор 15 (LRRC15), такие как ABBV-085 и ARGX-110; блокаторы ангиотензиновых рецепторов; доноры оксида азота; антисмысловые олигонуклеотиды, такие как AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (прексигеберсен), IONIS-STAT3-2.5Rx; олигонуклеотиды интерферирующих ДНК, такие как PNT2258, AZD-9150; антитела к ANG-2, такие как MEDI3617 и LY3127804; антитела к ANG-1/ANG-2, такие как AMG-780; антитела к MET/EGFR, такие как LY3164530; антитела к EGFR, такие как ABT-414, AMG-595, нецитумумаб, ABBV-221, депатуксизумаб, мафодотин (ABT-414), томузотуксимаб, ABT-806, вектибикс, модотуксимаб, RM-1929; антитела к CSF1R, такие как эмактузумаб, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (кабирализумаб); антитела к CD40, такие как RG7876, SEA-CD40, APX-005M, ABBV-428; антитела к эндоглину, такие как TRC105 (каротуксимаб); антитела к CD45, такие как 131I-BC8 (ломаб-В); антитела к HER3, такие как LJM716, GSK2849330; антитела к HER2, такие как маргетуксимаб, MEDI4276, BAT-8001; антитела к HLA-DR, такие как IMMU-114; антитела к IL-3, такие как JNJ-56022473; антитела к OX40, такие как MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволиксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368; антитела к EphA3, такие как KB-004; антитела к CD20, такие как обинутузумаб, IGN-002; антитела к CD20/CD3, такие как RG7828; антитела к CD37, такие как AGS67E, отлертузумаб (TRU-016); антитела к ENPP3, такие как AGS-16C3F; антитела к FGFR-3, такие как LY3076226, B-701; антитела к FGFR-2, такие как GAL-F2; антитела к C5, такие как ALXN-1210; антитела к CD27, такие как варлилумаб (CDX-1127); антитела к TROP-2, такие как IMMU-132 антитела к NKG2a, такие как монализумаб; антитела к VISTA, такие как HMBD-002; антитела к PVRIG, такие как COM-701; антитела к EpCAM, такие как VB4-845; антитела к BCMA, такие как GSK-2857916 антитела к SEA, такие как RG-7813; антитела к кластеру дифференцировки 3 (CD3), такие как MGD015; антитела к рецептору фолиевой кислоты альфа, такие как IMGN853; ингибиторы MCL-1, такие как AMG-176, AMG-397, S-64315 и AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037; ингибиторы epha2, такие как MM-310; антитела к LAG-3, такие как релатлимаб (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767; ингибиторы киназы raf/VEGFR, такие как RAF-265; ингибиторы белка поликомб (EED), такие как MAK683; антитела к белку активации фибробластов (FAP)/IL-2R, такие как RG7461; антитела к белку активации фибробластов (FAP)/TRAIL-R2, такие как RG7386; антитела к фукозил-GM1, такие как BMS-986012; ингибиторы MAP-киназы p38, такие

как ралиметиниб; ингибиторы PRMT1, такие как MS203; ингибиторы сфингозинкиназы 2 (SK2), такие как опаганиб; ингибиторы FLT3-ITD, такие как BCI-332; стимуляторы ядерного фактора-2, подобного эритроидному деривату-2, такие как омавелоксолон (RTA-408); ингибиторы тропомиозин-рецепторной киназы (TRK), такие как LOXO-195, ONO-7579; антитела к ICOS, такие как JTX-2011, GSK3359609; антитела к DR5 (TRAIL2), такие как DS-8273; антитела к GD2, такие как APN-301; антитела к интерлейкина-17 (IL-17), такие как CJM-112; антитела к карбоангидразе IX, такие как TX-250; attenukine к CD38, такой как TAK573; антитела к муцину-1, такие как гатипотузумаб; ингибиторы муцина-1, такие как GO-203-2C; ингибиторы белка MARCKS, такие как BIO-11006; антагонисты фолиевой кислоты, такие как арфолитиксорин; ингибиторы галектина-3, такие как GR-MD-02; ингибиторы фосфорилированной P68, такие как RX-5902; модуляторы CD95/TNF, такие как офранерген обаденовек; ингибиторы PI3K/Akt/mTOR, такие как ABTL-0812; ингибиторы пан-PIM-киназы, такие как INCB-053914; стимуляторы гена IL-12, такие как EGEN-001, тавокиноген, телсеплазмид; ингибиторы белка теплового шока HSP90, такие как TAS-116, PEN-866; антагонисты VEGF/HGF, такие как MP-0250; ингибиторы тирозинкиназы SYK/тирозинкиназы FLT3, такие как TAK-659; ингибиторы тирозинкиназы SYK/тирозинкиназы JAK, такие как ASN-002; тирозинкиназа FLT3, такая как FF-10101; лиганд FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L), такой как CDX-301; ингибиторы FLT3/MEK1, такие как E-6201; антагонист IL-24, такой как AD-IL24; агонисты RIG-I, такие как RGT-100; стимуляторы аэролизина, такие как топсализин; ингибиторы Р-гликопротеина 1, такие как HM-30181A; антагонисты CSF-1, такие как ARRY-382, BLZ-945; ингибиторы CCR8, такие как I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310; антитела к мезотелину, такие как SEL-403; стимуляторы тимидинкиназы, такие как аглатимаген бесаденовек; ингибиторы Polo-подобной киназы 1, такие как PCM-075; агонисты TLR-7, такие как TMX-101 (имиквимод); ингибиторы NEDD8, такие как певонедистат (MLN-4924), TAS-4464; плейотропные модуляторы пути, такие как авадомид (CC-122); ингибиторы FoxM1, такие как тиострептон; антитела к MUC1, такие как Mab-AR-20.5; антитела к CD38, такие как изатуксимаб, MOR-202; ингибиторы UBA1, такие как TAK-243; ингибиторы тирозинкиназы Src, такие как VAL-201; ингибиторы VDAC/НК, такие как VDA-1102; ингибиторы BRAF/PI3K, такие как ASN-003; ингибиторы Elf4a, такие как рохинитиб, eFT226; стимуляторы гена TP53, такие как ad-p53; ингибиторы PD-L1/EGFR, такие как GNS-1480; ингибиторы рецептора ретиноевой кислоты альфа (RAR α), такие как SY-1425; ингибиторы SIRT3, такие как YC8-02; ингибиторы лиганда стромального клеточного фактора 1, такие как олаптесед пегол (NOX-A12); модуляторы рецептора IL-4, такие как MDNA-55; стимуляторы аргиназы I, такие как пегзиларгиназа; ингибитор топоизомеразы I/ингибиторы фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа, такие как PEG-SN38 (фиртекан пегол); ингибиторы фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа, такие как PT-2977, PT-2385; агонисты CD122, такие как NKTR-214; стимуляторы белка-супрессора опухолей p53, такие как кеветрин; ингибиторы p53-связывающего белка Mdm4/Mdm2, такие как ALRN-6924; ингибиторы кинезинового белка веретена (KSP), такие как филанезиб (ARRY-520); ингибиторы слитого белка CD80-fc, такие как FPT-155; ингибиторы

менина и лейкоза смешанной линейности (MLL), такие как КО-539; агонисты х-рецепторов печени, такие как RGX-104; агонисты IL-10, такие как AM-0010; ингибиторы EGFR/ErbB-2, такие как варлитиниб; ингибиторы VEGFR/PDGFR, такие как вороланиб; ингибиторы IRAK4, такие как СА-4948; антитела к TLR-2, такие как OPN-305; модуляторы кальмодулина, такие как CBP-501;

5 антагонисты глюкокортикоидных рецепторов, такие как релакорилант (CORT-125134); ингибиторы вторичного митохондриального активатора каспаз (SMAC), такие как BI-891065; модуляторы лактоферрина, такие как LTX-315; антагонисты тирозинкиназы Kit/рецептора PDGF-альфа, такие как DCC-2618; ингибиторы KIT, такие как PLX-9486; ингибиторы экспортина 1, такие как элтанексор; ингибиторы EGFR/ErbB2/ErbB4, такие как тезеватиниб; антитела к CD33,

10 такие как IMGN-779; антитела к КМА, такие как MDX-1097; антитела к TIM-3, такие как TSR-022, LY-3321367, MBG-453; антитела к CD55, такие как PAT-SC1; антитела к PSMA, такие как ATL-101; антитела к CD100, такие как VX-15; антитела к EPHA3, такие как фибатузумаб; антитела к ErbB, такие как CDX-3379, HLX-02, серибантумаб; антитела к APRIL, такие как BION-1301; антитела к Tigit, такие как BMS-986207, RG-6058; ингибиторы гена CHST15, такие как

15 STNM-01; ингибиторы RAS, такие как NEO-100; антагонист рецептора соматостатина, такой как OPS-201; стимуляторы гена СЕВРА, такие как MTL-501; модуляторы гена DKK3, такие как MTG-201; ингибиторы p70s6k, такие как MSC2363318A; ингибиторы метионинаминопептидазы 2 (MetAP2), такие как M8891, APL-1202; ингибиторы аргинин-N-метилтрансферазы 5, такие как GSK-3326595; антитела к белку 1 программируемой клеточной смерти (анти-PD-1), такие как

20 ниволумаб (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), пембролизумаб (KEYTRUDA®, MK-3477, SCH-900475, ламбролизумаб, № CAS1374853-91-4), пидилизумаб, PF-06801591, BGB-A317, GLS-010 (WBP-3055), АК-103 (HX-008), MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (цемиплимаб), AGEN-2034, JS-001, JNJ-63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, BAT-1306 и антитела к лиганду программируемой клеточной смерти 1 (анти-PD-L1), такие как

25 BMS-936559, атезолизумаб (MPDL3280A), дурвалумаб (MEDI4736), авелумаб, SK-301, (MSB0010718C), MEDI0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (спартализумаб), TSR-042 (достарлимаб), JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308, FAZ-053 и MDX1105-01; антагонисты PD-L1/VISTA, такие как СА-170; антитела к PD-L1/TGFβ, такие как M7824; антитела к трансферрину, такие как CX-2029; антитела к IL-8 (интерлейкину-8), такие как HuMax-Inflam;

30 ингибиторы ATM (атаксии-телеангиэктазии), такие как AZD0156; ингибиторы CHK1, такие как GDC-0575, LY2606368 (прексасертиб), SRA737, RG7741 (CHK1/2); антагонисты CXCR4, такие как BL-8040, LY2510924, буриксафор (TG-0054), X4P-002, X4P-001-Ю; ингибиторы EHN2, такие как GSK2816126; ингибиторы HER2, такие как нератиниб, тукатиниб (ONT-380); ингибиторы KDM1, такие как ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552; антагонисты CXCR2, такие

35 как AZD-5069; антитела к GM-CSF, такие как лензилумаб; ингибиторы ДНК-зависимых протеинкиназ, такие как MSC2490484A (недисертиб), VX-984, AsiDNA (DT-01); ингибиторы протеинкиназы С (PKC), такие как LXS-196 и сотрастаурин; селективные супрессоры эстрогеновых рецепторов (SERD), такие как фулвестрант (Faslodex®), RG6046, RG6047,

элацестрант (RAD-1901) и AZD9496; селективные ковалентные антагонисты эстрогеновых рецепторов (SERCA), такие как H3B-6545; селективный модулятор андрогеновых рецепторы (SARM), такой как GTX-024 и даролутамид; антагонисты киназы трансформирующего фактора роста-бета (TGF-бета), такие как галунисертиб; антитела к трансформирующему фактору роста-бета (TGF-бета), такие как LY3022859, NIS793 и XOMA 089; биспецифические антитела, такие как MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3) ванцизумаб (ангиопоэтины/VEGF), PF-06671008 (кадгерин/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APV0436 (CD123/CD3), флотетузумаб (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), АК-104 (CTLA-4/PD-1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33) и MGD-009 (CD3/B7H3); мутантные селективные ингибиторы EGFR, такие как PF-06747775, EGF816 (назартиниб), ASP8273, ACEA-0010 и BI-1482694; антитела к G1TR (глюкокортикоид-индуцированный рецептор семейства фактора некроза опухоли), такие как MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, МК-1248 и GWN-323; антитела к дельта-подобному лиганду белка 3 (DDL3), такие как ровалпитузумаб теизрин; антитела к кластерину, такие как АВ-16В5; антитела к эфрину-А4 (EFNA4), такие как PF-06647263; антитела к RANKL, такие как деносуаb; антитела к мезотелину, такие как BMS-986148 и антитело к MSLN-ММАЕ; антитела к натрий-фосфатному котранспортеру 2В (NaP2В), такие как лифастузумаб антитела к с-Met, такие как АВВV-399; антагонисты аденозинового рецептора А2А, такие как СРI-444, AZD-4635, преладенант и РВF-509; ингибиторы альфа-кетоглутаратдегидрогеназы (KGDH), такие как СРI-613; ингибиторы ХРО1, такие как селинексор (КРТ-330); ингибиторы изоцитратдегидрогеназы 2 (IDH2), такие как энасидениб (AG-221); ингибиторы IDH1, такие как AG-120 и AG-881 (IDH1 и IDH2), IDH-305 и ВАУ-1436032; модуляторы рецептора интерлейкина-3 (IL-3R), такие как SL-401; стимуляторы аргининдезимиказы, такие как пегаргиминаза (ADI-PEG-20); конъюгаты антитело-лекарственное средство, такие как MLN0264 (анти-GCC, гуанилатциклаза С), Т-DM1 (трастузумаб эмтанзин, Kadcycla), милатузумаб-доксорубин (hCD74-DOX), брентуксимаб ведотин, DCDT2980S, полатузумаб ведотин, SGN-CD70A, SGN-CD19A, инотузумаб озогамин, лорвотузумаб мертанзин, SAR3419, изактузумаб говитекан, энфортумаб ведотин (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 ((трастузумаб дерукстекан), 225Ac-линтузумаб, U3-1402, 177Lu-тетраксетан-тетулома, тисотумаб ведотин, анетумаб равтансин, CX-2009, SAR-566658, W-0101, полатузумаб ведотин и АВВV-085; ингибиторы клаудина-18, такие как клаудиксимаб; ингибиторы β-катенина, такие как СWР-291; антитела к CD73, такие как MEDI-9447 (олеклумаб), СРХ-006, IPH-53, BMS-986179 и NZV-930; антагонисты CD73, такие как АВ-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425 и СВ-708; антагонисты CD39/CD73, такие как РВF-1662; ингибиторы хемокинового рецептора 2 (CCR), такие как PF-04136309, ССХ-872 и BMS-813160 (CCR2/CCR5); ингибиторы тимидилатсинтазы,

такие как ONX-0801; ингибиторы ALK/ROS1, такие как лорлатиниб; ингибиторы танкиразы, такие как G007-LK; ингибиторы p53-связывающего белка Mdm2, такие как CMG-097 и HDM-201; ингибиторы c-PIM, такие как PIM447; ингибиторы BRAF, такие как дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб (LGX818) и PLX8394; ингибиторы сфингозинкиназы-2 (SK2), такие как Yeliva®

5 (ABC294640); ингибиторы клеточного цикла, такие как селуметиниб (MEK1/2) и сапатитабин; ингибиторы АКТ, такие как МК-2206, ипатасертиб, афуресертиб, AZD5363 и ARQ-092, капивасертиб и трицирибин; ингибиторы анти-CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный белок-4), такие как тремелимумаб, AGEN-1884 и BMS-986218; ингибиторы c-MET, такие как AMG-337, саволитиниб, тивантиниб (ARQ-197), капматиниб и тепотиниб, АВТ-700, AG213,

10 AMG-208, JNJ-38877618 (ОМО-1), мерестиниб и НQP-8361; ингибиторы c-Met/VEGFR, такие как BMS-817378 и TAS-115; ингибиторы c-Met/RON, такие как BMS-777607; ингибиторы BRAF/EGFR, такие как BGB-283; ингибиторы bcr/abl, такие как ребастиниб, асциминиб; ингибиторы MNK1/MNK2, такие как eFT-508; ингибитор mTOR/стимуляторы цитохрома P450 3A4, такие как TYME-88 ингибиторы лизиндеметилазы-1 (LSD1), такие как CC-90011;

15 ингибиторы Rap-RAF, такие как LY3009120, LXN254 и TAK-580; ингибиторы Raf/MEK, такие как RG7304; ингибиторы CSF1R/KIT и FLT3, такие как пексидартиниб (PLX3397); ингибиторы киназ, такие как вандетаниб; антагонисты E-селектина, такие как GMI-1271; индукторы дифференцировки, такие как третиноин; ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), такие как осимертиниб (AZD-9291); ингибиторы топоизомеразы, такие как

20 доксорубицин, даунорубицин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), возароксин и GPX-150, альдоксорубицин, AR-67, мавелртиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010) и ирофулвен (MGI-114); кортикостероиды, такие как кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон и преднизолон; ингибиторы киназы,

25 участвующей в передаче сигналов факторами роста; аналоги нуклеозидов, такие как DFP-10917; ингибиторы Axl, такие как BGB-324 (бемцентиниб) и SLC-0211; ингибиторы BET, такие как INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, АВТ-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (молибресиб), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, мивебресиб, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610 и GS-5829;

30 ингибиторы PARP, такие как олапариб, рукапариб, велипариб, талазопариб, АВТ-767 и BGB-290; ингибиторы протеасом, такие как иксазомиб, карфилзомиб (Kурprolis®), маризомиб; ингибиторы глутаминазы, такие как CB-839; вакцины, такие как пептидная вакцина TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, neliperimut-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, galinperimut-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131; вакцины на основе

35 бактериальных векторов, такие как CRS-207/GVAX, аксалимоген филолисбак (ADXS11-001); вакцины на основе аденовирусных векторов, такие как надофараген фираденовек; аутологичная вакцина Grp96; вакцины на основе дендритных клеток, такие как CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, rocapuldencel-T (AGS-003), DCVAC, CVactm, stapuldencel-T,

eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, ADXS31-142; онколитические вакцины, такие как талимоген лахерпарепвек, пексастимоген девацирепвек, GL-ONC1, MG1-MA3, парвовирус H-1, ProstAtak, энаденотуцирев, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); терапевтические вакцины, такие как CVAC-301, CMP-001, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, Proscavax™; вакцины на основе опухолевых клеток, такие как Vigil® (IND-14205), вакцина Oncoquest-L; живая ослабленная вакцина на основе рекомбинантного полиовируса, серотип 1, такая как PVS-RIPO; адаглоксид симоленин; MEDI-0457; DPV-001 полученная из опухоли, обогащенная аутофагосомами противораковая вакцина; вакцины на основе РНК, такие как CV-9209, LV-305; вакцины на основе ДНК, такие как MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; вакцина на основе модифицированного вируса осповакцины штамма Анкара, экспрессирующего p53, такая как MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; и GI-4000; антитела к DLL4 (дельта-подобный лиганд 4), такие как демцизумаб; ингибиторы СТАТ-3, такие как напабуказин (BBI-608); ингибиторы АТФазы p97, такие как CB-5083; ингибиторы рецептора smoothed (SMO), такие как Odomzo® (сонидегиб, ранее LDE-225), LEQ506, висмодегиб (GDC-0449), BMS-833923, гласдегиб (PF-04449913), LY2940680 и итраконазол; модуляторы лиганда интерферона альфа, такие как интерферон альфа-2b, биоаналог интерферона альфа-2a (Biogenomics), ропегинтерферон альфа-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN альфа-2b), мультиферон (Alfanative, Viragen), интерферон альфа 1b, Roferon-A (Canferon, Ro-25-3036), интерферон альфа-2a последующий биологический (Biosidus) (Inmutag, Интер 2A), биоподобный лекарственный препарат интерферон альфа-2b (Biosidus - Bioferon, Citopheron, Ganapar, Beijing Kawin Technology – Kaferon), Alfaferone, пегилированный интерферон альфа-1b, биоподобный лекарственный препарат пегинтерферон альфа-2b (Amega), рекомбинантный человеческий интерферон альфа-1b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2a, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, конъюгат велтузумаб-IFN альфа 2b, Дупавах (SD-101) и интерферон альфа-n1 (Humoferon, SM-10500, Sumiferon); модуляторы лиганда интерферона-гамма, такие как интерферон-гамма (OH-6000, Ogamma 100); модуляторы рецептора IL-6, такие как тоцилизумаб, силтуксимаб и AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101); модуляторы теломеразы, такие как термототид (GV-1001, HR-2802, Riavax) и иметелстат (GRN-163, JNJ-63935937); ингибиторы ДНК-метилтрансфераз, такие как темозоломид (CCRG-81045), децитабин, гуадецитабин (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 и азацитидин; ингибиторы ДНК-гиразы, такие как пиксантрон и собузоксан; ингибиторы белка семейства Bcl-2, такие как АВТ-263, венетоклак (АВТ-199), АВТ-737 и АТ-101; ингибиторы Notch, такие как LY3039478 (кренигацестат), тарекстумаб (анти-Notch2/3) и BMS-906024; ингибиторы против миостатина, такие как ландогрозумаб; стимуляторы гиалуронидазы, такие как PEGPH-20; ингибиторы пути Wnt, такие как SM-04755, PRI-724 и WNT-974; ингибиторы гамма-секретазы, такие как PF-03084014, МК-0752 и RO-4929097; ингибиторы Grb-2 (белок-2, связанный с рецептором фактора роста), такие как BP1001; соединения, индуцирующие путь TRAIL, такие как ONC201 и ABBV-621; ингибиторы киназы фокальной адгезии, такие как VS-4718, дефактиниб и GSK2256098; ингибиторы hedgehog, такие как саридегиб, сонидегиб (LDE225), гласдегиб и висмодегиб;

ингибиторы киназы Ашгоа, такие как алисертиб (MLN-8237) и AZD-2811, AMG-900, барасертиб и ENMD-2076; модуляторы HSPB1 (белок теплового шока 27, HSP27), такие как бривудин и апаторсен; ингибиторы ATR, такие как BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (берзосертиб) и VX-970; ингибиторы mTOR, такие как сапанисертиб и вистусертиб (AZD2014) и 5 ME-344; ингибиторы mTOR/PI3K, такие как гедатолисиб, GSK2141795, омипалисиб и RG6114; ингибиторы Hsp90, такие как AU922, оналеспиб (AT13387), SNX-2112, SNX5422; онкогена мышинной двойной минуты (mdm2), такие как DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201 и идасанутлин (RG7388); агонисты CD137, такие как урелумаб, утомилумаб (PF-05082566); агонисты STING, такие как ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, 10 GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291; ингибиторы FGFR, такие как FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455 и Debio-1347; ингибиторы синтазы жирных кислот (FASN), такие как TVB-2640; моноклональные антитела к KIR, такие как лирилумаб (IPH-2102) и IPH-4102; ингибиторы антигена CD19, такие как MOR208, MEDI-551, AFM-11 и инебилизумаб; препараты, связывающие CD44, такие как А6; ингибиторы протеинфосфатазы 2А 15 (PP2A), такие как LB-100; ингибиторы CYP17, такие как севитеронел (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920 и абиратерона ацетат; агонисты RXR, такие как IRX4204; антагонисты hedgehog/smoothened (hh/Smo), такие как таладегиб и патидегиб; модуляторы комплемента C3, такие как Imprime PGG; агонисты IL-15, такие как ALT-803, NKTR-255 и hetIL-15; ингибиторы EZH2 (усилитель гомолога zeste 2), такие как таземетостат, CPI-1205, GSK-2816126; 20 онколитические вирусы, такие как пелареореп, CG-0070, терапия MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, тасаденотурев (DNX-2401), воцимаген амиретрорепвек, RP-1, CVA21, Celyvir, LOAd-703 и OBP-301; ингибиторы DOT1L (гистоновой метилтрансферазы), такие как пинометостат (EPZ-5676); токсины, такие как холерный токсин, ризин, экзотоксин Pseudomonas, токсин аденилатциклазы Bordetella pertussis, токсин дифтерии и активаторы 25 каспазы; ДНК-плазмиды, такие как BC-819; ингибиторы PLK 1, 2 и 3, такие как воласертиб (PLK1); ингибиторы WEE1, такие как AZD1775 (адавосертиб); ингибиторы Rho-киназы (ROCK), такие как AT13148 и KD025; ингибиторы ERK, такие как GDC-0994, LY3214996 и MK-8353; ингибиторы IAP, такие как ASTX660, debio-1143, биринапант., APG-1387 и LCL-161; ингибиторы РНК-полимеразы, такие как лурбинектин (PM-1183) и CX-5461; ингибиторы тубулина, такие как 30 PM-184, BAL-101553 (лизаванбулин), OXI-4503, флуорапацин (AC-0001) и плинабулин; агонисты Toll-подобного рецептора 4 (TL4), такие как G100, GSK1795091 и PEPA-10; ингибиторы фактора элонгации 1-альфа 2, такие как плитидепсин; ингибиторы CD95, такие как APG-101, APO-010 и асунерцепт; ингибиторы WT1, такие как DSP-7888; ингибиторы субъединицы 1 фактора сплайсинга 3В (SF3B1), такие как H3B-8800 ингибиторы, специфичные к мутантным формам 35 PDGFR альфа/KIT, такие как BLU-285; ингибиторы SHP-2, такие как TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068 и RMC-4630; или агонисты ретиноидного Z рецептора гамма (ROR γ), такие как LYC-55716.

Примеры других химиотерапевтических препаратов, которые могут применяться в комбинации с соединениями формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, сольватом или таутомером, включают ингибиторы топоизомеразы I (камптотецин или топотекан),
5 ингибиторы топоизомеразы II (например, дауномицин и этопозид), алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, мелфалан и BCNU), агенты, направленные на тубулин (например, таксол и винбластин), и биологические агенты (например, антитела, такие как антитело к CD20, IDEC 8, иммунотоксины и цитокины).

В некоторых вариантах осуществления соединение(я) формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с Rituxan® (ритуксимаб) и/или другими агентами, действующими путем избирательного истощения CD20+ B-клеток.

В настоящее изобретение включены способы лечения, при которых соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер вводят в комбинации с противовоспалительным агентом. Противовоспалительные агенты включают, не ограничиваясь перечисленным, НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты), неспецифические и COX-2-специфические ингибиторы фермента циклооксигеназы, соединения золота, кортикостероиды, метотрексат, антагонисты рецепторов рецептора фактора некроза опухоли (TNF), иммунодепрессанты и метотрексат.
15
20

Примеры НПВП включают, не ограничиваясь перечисленным, ибупрофен, флурбипрофен, напроксен и напроксен натрия, диклофенак, комбинации диклофенака натрия и мизопростола, сулиндак, оксaproзин, дифлунисал, пироксикам, индометацин, этодолак, фенпрофен кальция, кетопрофен, набуметон натрий, сульфасалазин, толметин натрия и гидроксихлорохин. Примеры
25 НПВП также включают COX-2-специфические ингибиторы (т. е. соединение, ингибирующее COX-2 с IC_{50} , по меньшей мере в 50 раз ниже, чем IC_{50} для COX-1), такие как целекоксиб, валдекоксиб, люмиракоксиб, эторикоксиб и/или рофекоксиб.

В дополнительном варианте осуществления противовоспалительный агент представляет собой салицилат. Салицилаты включают, не ограничиваясь перечисленным, ацетилсалициловую
30 кислоту или аспирин, салицилат натрия и салицилаты холина и магния.

Противовоспалительный агент также может представлять собой кортикостероид. Например, кортикостероид может быть выбран из кортизона, дексаметазона, метилпреднизолона, преднизолона, преднизолона натрия фосфата и преднизона.

В некоторых вариантах осуществления противовоспалительный терапевтический агент
35 представляет собой соединение золота, такое как ауриотиомалат натрия или ауранофин.

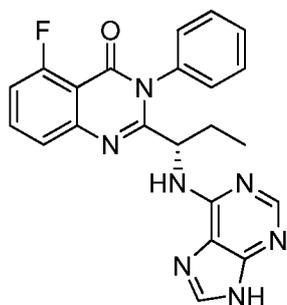
В некоторых вариантах осуществления противовоспалительный агент представляет собой ингибитор метаболизма, такой как ингибитор дигидрофолатредуктазы, такой как метотрексат, или ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы, такой как лефлуномид.

5 В одном из вариантов осуществления соединение(я) формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с по меньшей мере одним противовоспалительным соединением, которое представляет собой моноклональное антитело к C5 (такое как экулизумаб или пекселизумаб), антагонистом TNF, таким как энтанерцепт или инфликсимаб, который представляет собой моноклональное антитело к TNF-альфа.

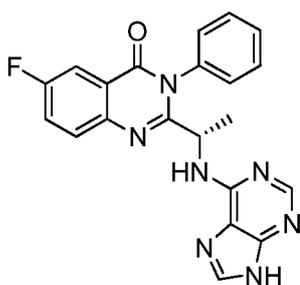
10 В одном из вариантов осуществления соединение(я) формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации по меньшей мере с одним активным агентом, представляющим собой иммунодепрессант, такой как метотрексат, лефлуномид, циклоспорин, такролимус, азатиоприн или микофенолата мофетил.

15 В других вариантах осуществления соединение(я) формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с одним или более ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), включая, например, соединения А, В и С (структуры которых представлены ниже) или их фармацевтически приемлемую соль.

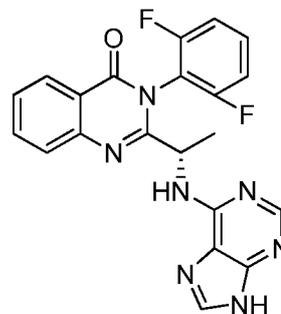
20 Соединение А



Соединение В



Соединение С



Соединения А, В и С раскрыты в WO2015/017460 и WO2015/100217. Ингибиторы PI3K включают ингибиторы PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K α и/или пан-PI3K. Дополнительные примеры ингибиторов PI3K включают, не ограничиваясь перечисленным, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, бупарлисиб (BKM120), BYL719 (алпелисиб), CH5132799, копанлисиб (BAY 80-6946), дувелисиб, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, иделалисиб (Zydelig®), IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, ригосертиб, RP5090, таселисиб, TG100115, TGR-1202 (умбралисиб), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, вортманнин, ZSTK474 и соединения, описанные в WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO

2014/100767 (Gilead Calistoga) и WO 2014/201409 (Gilead Sciences). Дополнительные примеры ингибиторов PI3K включают, не ограничиваясь перечисленным, GDC-0032, GDC-0077, INCB50465, RP6530 и SRX3177.

В еще одном варианте осуществления соединение(я) формулы (I) могут применяться в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы селезенки (SYK). Примеры ингибиторов SYK включают, не ограничиваясь перечисленным, 6-(1H-индазол-6-ил)-N-(4-морфолинофенил)имидазо[1,2-a]пиразин-8-амин, BAY-61-3606, цердулатиниб (PRT-062607), энтосплетиниб, фостаматиниб (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, таматиниб (R406) и соединения, описанные в патенте США 8450321 (Gilead Connecticut) и в заявке на патент США 2015/0175616.

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) могут применяться в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы (TKI). TKI могут быть нацелены на рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR) и рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Примеры TKI включают, не ограничиваясь перечисленным, афатиниб, ARQ-087, asp5878, AZD3759, AZD4547, босутиниб, бригаиниб, кабозантиниб, цедираниб, креноланиб, дакомитиниб, дазатиниб, довитиниб, E-6201, эрдафитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, гилтеритиниб (ASP-2215), FP-1039, HM61713, икотиниб, иматиниб, KX2-391 (Src), лапатиниб, лестауртиниб, мидостаурин, нинтеданиб, ODM-203, осимертиниб (AZD-9291), понатиниб, позиотиниб, квизартиниб, радотиниб, роцилетиниб, сульфатиниб (HMPL-012), сунитиниб и TH-4000. В отдельных вариантах осуществления TKI включают, не ограничиваясь перечисленным, афатиниб, ARQ-087 (деразантиниб), asp5878, AZD3759, AZD4547, босутиниб, бригаиниб, кабозантиниб, цедираниб, креноланиб, дакомитиниб, дазатиниб, довитиниб, E-6201, эрдафитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, гилтеритиниб (ASP-2215), FP-1039, HM61713, икотиниб, иматиниб, KX2-391 (Src), лапатиниб, лестауртиниб, ленватиниб, мидостаурин, нинтеданиб, ODM-203, осимертиниб (AZD-9291), понатиниб, позиотиниб, квизартиниб, радотиниб, роцилетиниб, сульфатиниб (HMPL-012), сунитиниб, тивозаниб, TH-4000 и MEDI-575 (антитело к PDGFR).

В других вариантах осуществления соединения(я) формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с одним или более ингибиторами лизилоксидазоподобного фермента-2 (LOXL) или веществом, которое связывается с LOXL, в том числе, например, гуманизированным моноклональным антителом (mAb) с изотипом иммуноглобулина IgG4, направленным против LOXL2 человека. Ингибиторы LOXL включают ингибиторы LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4 и/или LOXL5. Примеры ингибиторов LOXL включают, не ограничиваясь перечисленным, антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences). Примеры ингибиторов LOXL2 включают, не ограничиваясь перечисленным,

антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) и WO 2011/097513 (Gilead Biologics).

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) могут применяться в комбинации с ингибиторами Toll-подобного рецептора 8 (TLR8). Примеры ингибиторов TLR8
5 включают, не ограничиваясь перечисленным, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотоломод, резиквимод, VTX-1463 и VTX-763.

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) могут применяться в комбинации с ингибиторами Toll-подобного рецептора 9 (TLR9). Примеры ингибиторов TLR9
10 включают, не ограничиваясь перечисленным, AST-008, IMO-2055, IMO-2125, лефитолимод, литенимод, MGN-1601 и PUL-042.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер пригодно для лечения рака в комбинации с ингибитором ВТК (тирозинкиназы Брутона). Примером такого ингибитора ВТК является
15 соединение, раскрытое в патенте США 7,405,295. Дополнительные примеры ингибиторов ВТК включают, не ограничиваясь перечисленным, (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-7H-пурин-8(9H)-он, акалабрутиниб (ACP-196), BGB-3111, HM71224, ибрутиниб, M-2951 (эвобрутиниб), тирабрутиниб (ONO-4059), PRN-1008, спебрутиниб (CC-292) и ТАК-020. Дополнительные примеры ингибиторов ВТК включают, не ограничиваясь
20 перечисленным, CB988, M7583, векабрутиниб, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12 и TAS-5315.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер пригодно для лечения рака в комбинации с ингибитором ВЕТ. Примером такого ингибитора ВЕТ является соединение, раскрытое в заявке
25 WO2014/182929 полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер пригодно для лечения рака в комбинации с
30 ингибитором ТВК (Tank-связывающая киназа). Примером такого ингибитора ТВК является соединение, раскрытое в WO2016/049211.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) пригодно для лечения рака в комбинации с ингибитором ММР. Примеры ингибиторов ММР включают ингибиторы ММР1-
10. Дополнительные примеры ингибиторов ММР9 включают, не ограничиваясь перечисленным, маримастат (BB-2516), ципемастат (Ro 32-3555), GS-5745 (андекаликсимаб) и ингибиторы,
35 описанные в WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер пригоден для лечения рака в комбинации с ингибитором OX40. Примером такого ингибитора OX40 является соединение, раскрытое в патенте США 8,450,460, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер пригоден для лечения рака в комбинации с ингибитором JAK-1. Примером такого ингибитора JAK-1 является соединение, раскрытое в WO2008/109943. Примеры других ингибиторов JAK включают, не ограничиваясь перечисленным, AT9283, AZD1480, барицитиниб, BMS-911543, федратиниб, филготиниб (GLPG0634), гандотиниб (LY2784544), INCB039110 (итацитиниб), лестауртиниб, момелотиниб (CYT0387), NS-018, пакритиниб (SB1518), пефцитиниб (ASP015K), руксолитиниб, тофацитиниб (ранее - тасоцитиниб), INCB052793 и XL019.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер пригоден для лечения рака в комбинации с ингибиторами индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO). Примером такого ингибитора IDO является соединение, раскрытое в WO2016/186967. В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) пригодны для лечения рака в комбинации с ингибиторами IDO1, включая, не ограничиваясь перечисленным, BLV-0801, эпикадостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцина на основе NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), ресминостат, SBLK-200802 и shIDO-ST. Другие примеры ингибиторов IDO1 включают, не ограничиваясь перечисленным, BMS-986205, EOS-200271, КНК-2455, LY-3381916.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер пригоден для лечения рака в комбинации с ингибитором митоген-активируемой протеинкиназы (MEK). Ингибиторы MEK, пригодные для комбинированного лечения соединением(ями) формулы (I), включают антрохинонол, биниметиниб, кобиметиниб (GDC-0973, XL-518), МТ-144, селуметиниб (AZD6244), сорафениб, траметиниб (GSK1120212), упросертиб и траметиниб. Другие примеры ингибиторов MEK включают PD-0325901, пимасертиб, LTT462, AS703988, CC-90003 и рефаметиниб.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер пригоден для лечения рака в комбинации с

ингибиторами регулирующей апоптотические сигналы киназы (ASK). Ингибиторы ASK включают, не ограничиваясь перечисленным, описанные в WO 2011/008709 (Gilead Sciences) и WO 2013/112741 (Gilead Sciences), включая, например, селонсертиб.

5 В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) могут применяться в комбинации с ингибиторами кластера дифференцировки 47 (CD47). Примеры ингибиторов CD47 включают, не ограничиваясь перечисленным, mAb к CD47 (Vx-1004), mAb к CD47 человека (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, гуманизированное антитело к CD47 (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938 и TPI-621.

10 В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) могут применяться в комбинации с ингибиторами циклинзависимой киназы (CDK). Ингибиторы CDK включают ингибиторы CDK 1, 2, 3, 4, 6 и 9, такие как абемациклиб, альвоцидиб (HMR-1275, флавопиридол), AT-7519, FLX-925, LEE001, палбоциклиб, рибоциклиб, ригосертиб, селинексор, UCN-01 и TG-02. Другие примеры ингибиторов CDK включают динациклиб, ибранса (ibrance), SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, милциклиб и трилациклиб.

15 В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) могут применяться в комбинации с ингибиторами рецептора с дискоидиновым доменом (DDR) для лечения рака. Ингибиторы DDR включают ингибиторы DDR1 и/или DDR2. Примеры ингибиторов DDR включают, не ограничиваясь перечисленным, ингибиторы, раскрытые в WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), 20 WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) и WO 2013/034933 (Imperial Innovations).

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) могут применяться в комбинации с ингибиторами гистондеацетилазы (HDAC), такими как описанные в патенте США 8,575,353 и его эквивалентах. Дополнительные примеры ингибиторов HDAC включают, не ограничиваясь перечисленным, абексिनостат, ACY-241, AR-42, ВЕВТ-908, белинонат, СКD-581, 25 CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (фимепинонат), энтинонат, гивинонат, моцетинонат, панобинонат, працинонат, квизинонат (JNJ-26481585), резминонат, риколинонат, SHP-141, вальпроевая кислота (VAL-001), воринонат. Дополнительные примеры ингибиторов HDAC включают, не ограничиваясь перечисленным, тиностамустин, реметинонат, энтинонат.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) могут применяться в 30 комбинации с ингибитором киназы прогениторных гемопоэтических клеток 1 (HPK1). Примеры ингибиторов киназы прогениторных гемопоэтических клеток 1 (HPK1) включают, не ограничиваясь перечисленным, ингибиторы, описанные в WO18183956, WO18183964, WO18167147 и WO16090300.

Антигормональные агенты: в определение «химиотерапевтического агента» также 35 включены антигормональные агенты, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), ингибиторы фермента ароматазы, антиандрогены и

фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных, регулирующее или ингибирующее действие гормонов на опухоли.

Примеры антиэстрогенов и SERM включают, например, тамоксифен (включая NOLVADEX™), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен (FARESTON®).

Ингибиторы фермента ароматазы регулируют выработку эстрогена в надпочечниках. Примеры включают 4(5)-имидазолы, аминоклутетимид, мегестрола ацетат (MEGACE®), эксместан, форместан, фадрозол, ворозол (RIVISOR®), летрозол (FEMARA®) и анастрозол (ARIMIDEX®).

Примеры антиандрогенов включают апалутамид, абиратерон, энзалутамид, флутамид, галетерон, нилутамид, бикалутамид, лейпролид, гозерелин, ODM-201, APC-100 и ODM-204.

Примеры антагонистов прогестероновых рецепторов включают онапристон.

Антиангиогенные агенты: антиангиогенные агенты включают, не ограничиваясь перечисленным, ретиноевую кислоту и ее производные, 2-метоксиэстрадиол, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, регорафениб, некупараниб, сурамин, скваламин, тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, тканевый ингибитор металлопротеиназы-2, ингибитор активатора плазминогена-1, ингибитор активатора плазминогена-2, хрящевой ингибитор, паклитаксел (наб-паклитаксел), тромбоцитарный фактор 4, протамин сульфат (клубеины), сульфатированные производные хитина (полученные из панцирей краба-стригуна), комплекс сульфатированного полисахарида и пептидогликана (sp-pg), стауроспорин, модуляторы матриксного метаболизма, включая аналоги пролина, такие как 1-азетидин-2-карбоновая кислота (LACA), цисгидроксипролин, d,I-3,4-дегидропролин, тиaproлин, α,α' -дипиридил, бета-аминопропионитрила фумарат, 4-пропил-5-(4-пиридинил)-2(3h)-оксазолон, метротрексат, митоксантрон, гепарин, интерфероны, 2 макроглобулин-сывороточный, куриный ингибитор металлопротеиназы-3 (ChIMP-3), химостатин, бета-циклодекстрина тетрадекасульфат, эпонемицин, фумагиллин, тиомалат золота-натрия, d-пеницилламин, бета-1-антиколлагеназу-сывороточную, альфа-2-антиплазмин, бизантрен, лобензарит натрия, динатриевую соль N-2-карбоксифенил-4-хлорантраниловой кислоты или «ССА», талидомид, ангиостатический стероид, карбоксиаминоимидазол, ингибиторы металлопротеиназ, такие как ВВ-94, ингибиторы S100A9, такие как тасквинимод. Другие антиангиогенные агенты включают антитела, такие как моноклональные антитела к следующим ангиогенным факторам роста: бета-FGF, альфа-FGF, FGF-5, изоформы VEGF, VEGF-C, HGF/SF и Ang-1/Ang-2.

Противофиброзные агенты: противофиброзные агенты включают, не ограничиваясь перечисленным, такие соединения, как бета-аминопропионитрил (BAPN), а также соединения,

раскрытые в патенте US 4965288, относящемся к ингибиторам лизилоксидазы и их применению для лечения заболеваний и состояний, связанных с патологическим отложением коллагена, и патенте US 4997854, относящемся к соединениям, ингибирующим LOX, для лечения различных патологических фиброзных состояний, которые включены в настоящий документ посредством
 5 ссылки. Дополнительные примеры ингибиторов описаны в патенте US 4943593, относящемся к соединениям, таким как 2-изобутил-3-фтор-, хлор- или бромаллиламин, патентах US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608, относящихся к 2-(1-нафтилоксимемил)-3-фтораллиламин и US 2004-0248871, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

10 Примеры противифиброзных агентов также включают первичные амины, реагирующие с карбонильной группой активного центра лизилоксидаз, и, в частности, те из них, которые производят после связывания с карбонилем продукт, стабилизированный резонансом, такие как следующие первичные амины: эмиленамин, гидразин, фенилгидразин и их производные; семикарбазид и производные мочевины; аминонитрилы, такие как BAPN или 2-нитроэтиламин;
 15 ненасыщенные или насыщенные галогенамины, такие как 2-бромэтиламин, 2-хлорэтиламин, 2-трифторэтиламин, 3-бромпропиламин и п-галогенбензиламины; и лактон селеногомоцистеина.

Другими противифиброзными агентами являются хелатирующие агенты меди, проникающие или не проникающие в клетки. Примеры соединений включают ингибиторы непрямого действия, блокирующие производные альдегида, образующиеся в результате
 20 окислительного дезаминирования лизильных и гидроксизильных остатков лизилоксидазами. Примеры включают тиоламины, в частности, D-пеницилламин и его аналоги, такие как 2-амино-5-меркапто-5-метилгексановая кислота, D-2-амино-3-метил-3-((2-ацетамидоэтил)дитио)бутановая кислота, п-2-амино-3-метил-3-((2-аминоэтил)дитио)бутановая кислота, натрий-4-((п-1-диметил-2-амино-2-карбоксиил)дитио)бутана сульфат, 2-ацетамидоэтил-2-ацетамидоэтантола сульфат
 25 и натрий-4-меркаптобутансульфината тригидрат.

Иммунотерапевтические агенты: иммунотерапевтические агенты включают, не ограничиваясь перечисленным, терапевтические антитела, подходящие для лечения пациентов. Некоторые примеры терапевтических антител включают абаговомаб, АВР-980, адекватумаб, афутузумаб, алемтузумаб, альтумомаб, аматуксимаб, анатумомаб, арцитумомаб, бавитуксимаб,
 30 бектумомаб, бевацизумаб, биватузумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, кантузумаб, катумаксомаб, СС49, цетуксимаб, цитатузумаб, циксутумумаб, кливатузумаб, конатумумаб, дацетузумаб, далотузумаб, даратумумаб, детумомаб, динутуксимаб, дрозитумаб, дулиготумаб, дузигитумаб, экромексимаб, элотузумаб, эмибетузумаб, энситуксимаб, эртумаксомаб, этарацизумаб, фарлетузумаб, фиклатузумаб, фигитумумаб, фланвотумаб, футуксимаб, ганитумаб, гемтузумаб,
 35 гирентуксимаб, глембатумумаб, ибритумомаб, иговомаб, имгатузумаб, индатуксимаб, инотозумаб, интетумумаб, ипилимумаб (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 и MDX-101),

иратумумаб, лабетузумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лорвотузумаб, лукатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, могамулизумаб, моксетумомаб, наптумомаб, нарнатумаб, нецитумумаб, нимотузумаб, нофетумомаб, OBI-833, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, оларатумаб, онартузумаб, опортузумаб, ореговомаб, панитумумаб, парсатузумаб, пасудотокс, патритумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, ракотумомаб, радретумаб, рамикурумаб (Cycamza®), рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, самализумаб, сатумомаб, сибротузумаб, силтуксимаб, солитомаб, симтузумаб, такатузумаб, таплитумомаб, тенатумомаб, тепротумумаб, тигатузумаб, тозитумомаб, трастузумаб, тукотузумаб, ублитуксимаб, велтузумаб, ворсетузумаб, вотумумаб, залутумумаб и 3F8. Ритуксимаб может применяться для лечения вялотекущих В-клеточных форм рака, включая лимфому из клеток маргинальной зоны, WM, CLL и малую лимфоцитарную лимфому. Особенно эффективна комбинация ритуксимаба и химиотерапевтических агентов.

Приведенные в качестве примера терапевтические антитела могут быть дополнительно мечены или объединены с радиоизотопными частицами, такими как индий-111, иттрий-90 (90Y-кливатузумаб) или йод-131.

Генная терапия и клеточная терапия рака: Генная терапия и клеточная терапия рака включают введение нормального гена в раковые клетки для замены мутировавшего или измененного гена; генетическую модификацию для сайленсинга мутировавшего гена; генетические подходы к непосредственному уничтожению раковых клеток; включая инфузию иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на раковые клетки, или активации собственной иммунной системы пациента (Т-клетки или естественные киллеры) для уничтожения раковых клеток или поиска и уничтожения раковых клеток; генетические подходы к модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенной иммунологической реактивности против рака.

Редакторы генов: система редактирования генома выбрана из группы, состоящей из системы CRISPR/Cas9, системы нуклеаз с цинковыми пальцами, системы TALEN, системы хоминг-эндонуклеаз и системы мегануклеаз.

CAR-T-клеточная терапия и TCR-T-клеточная терапия: популяция иммунных эффекторных клеток, сконструированная для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), где CAR содержит домен, связывающий опухолевый антиген. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. TCR-T-клетки сконструированы для нацеливания на пептиды опухолевого происхождения, присутствующие на поверхности опухолевых клеток. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными.

В некоторых вариантах осуществления CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен содержит первичный сигнальный домен, костимулирующий домен или оба из первичного сигнального домена и костимулирующего домена. В некоторых вариантах осуществления первичный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из CD3-дзета, CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, FcR общая гамма-цепь (FCERIG), FcR-бета (Fc-эпсилон R1b), CD79a, CD79b, Fc-гамма RIIa, DAP10 и DAP12.

В некоторых вариантах осуществления костимулирующий домен содержит функциональный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, лимфоцитарного функционального антигена-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганда, специфически связывающегося с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD 1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD 1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 и NKG2D.

В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен содержит трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD1 la, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R и, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD 1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD 1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D и NKG2C.

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен связывает опухолевый антиген. В некоторых вариантах осуществления опухолевый антиген выбран из группы, состоящей из: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемого CD2 подмножество 1, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектиноподобной молекулы-1 С-типа (CLL-1 или CLECLI); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRvIII);

ганглиозида GD3 (aNeuSAc(2-8)aNeuSAc(2-3)bDGalp(1-4)bDGIcp(1-1)Cer); члена семейства рецепторов TNF созревания В-клеток (BCMA); антигена Tn ((Tn Ag) или (GaINAcu-Ser/Thr)); простат-специфического мембранного антигена (PSMA); орфанного рецептора типа рецепторной тирозинкиназы 1 (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухолеассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; карциноэмбрионального антигена (CEA); адгезивной молекулы эпителиальных клеток (EPCAM); V7H3 (CD276); KIT (CD117); альфа-2 субъединицы рецептора интерлейкина-13 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; альфа-рецептора интерлейкина 11 (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (PSCA); сериновой протеазы 21 (тестизин или PRSS21); рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2); антигена Льюиса (Y); CD24; рецептора тромбоцитарного фактора роста-бета (PDGFR-бета); стадиейспецифического эмбрионального антигена-4 (SSEA-4); CD20; дельта-подобного 3 (DLL3); рецептора фолиевой кислоты альфа; рецепторной тирозин-протеинкиназы, ERBB2 (Her2/neu); муцина 1, связанного с клеточной поверхностью (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (EGFR); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простазы; простатической кислотой фосфатазы (PAP); мутированного фактора элонгации 2 (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов-альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептор IGF-I), карбоангидразы IX (CAIX); субъединицы протеасомы (просома, макропаин), тип бета, 9 (LMP2); гликопротеина 100 (gp100); онкогенного слитого белка, состоящего из области локализации сайта инициации реаранжировки (BCR) и гомолога 1 онкогена вируса мышинного лейкоза Абельсона (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина типа А 2 (EphA2); фукозила GM1; молекулы адгезии сиалил-льюис (sLe); ганглиозида GM3 (aNeuSAc(2-3)bDGalp(1-4)bDGIcp(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); меланома-ассоциированного антигена высокой молекулярной массы (HMWMAA); о-ацетил-GD2-ганглиозида (OAcGD2); рецептора фолиевой кислоты бета; опухолевого эндотелиального маркера 1 (TEM1/CD248); белка, родственного опухолевому эндотелиальному маркеру 7 (TEM7R); шеститрансмембранного эпителиального простатического антигена I (STEAP1); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); сопряженного с G-белком рецептора класса C группы 5, член D (GPRCSD); открытой рамки считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацента-специфического белка 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); антигена дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита А (HAVCR1); бета-3 адренорецептора (ADRB3); паннексина 3 (PANX3); сопряженного с G-белком рецептора 20 (GPR20); комплекса лимфоцитарного антигена 6, локус К 9 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (ORS IE2); белка альтернативной рамки считывания TCR-гамма (TARP); белка опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ESO-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-la); меланома-ассоциированного антигена 1 (MAGE-A1); варианта транслокации гена ETS 6, локализованного на хромосоме 12p (ETV6-AML); белка спермы 17 (SPA17); члена 1A семейства X-антигенов (XAGE1); ангиопоэтин-связывающего рецептора поверхности клеток 2

(Tie 2); раково-тестикулярного антигена меланомы-1 (MADCT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы-2 (MAD-CT-2); Fos-родственного антигена 1; опухолевого белка p53, (p53); мутанта p53; простеина; сурвивина; теломеразы; антигена карциномы предстательной железы-1 (PCTA-1 или галектин 8), антигена меланомы, распознаваемого Т-клетками 1 (MelanA или MART1); мутантного белка саркомы Rat (Ras); обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT); транслокационного варианта антигена саркомы с точечными разрывами; меланомного ингибитора апоптоза (ML-IAP); ERG (слитого гена трансмембранной протеазы, сериновой 2 (TMPRSS2) ETS); N-ацетил-глюкозамил-трансферазы V (NA17); белка семейства спаренных боксов Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; нейробластомного гомолога онкогена v-мус вируса миелоцитоматоза птиц (MYCN); члена C семейства гомологов Ras (RhoC); тирозиназа-родственного белка 2 (TRP-2); цитохрома P450 1B1(CYP 1B1); CCCTC-связывающего фактора, подобного (белку с цинковыми пальцами) (BORIS или Brother of the Regulator of Imprinted Sites), антигена 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка семейства спаренных боксов Pax-5 (PAX5); проакросин-связывающего белка sp32 (OY-TES 15 I); лимфоцит-специфической тирозиновой протеинкиназы (LCK); якорного белка А-киназы 4 (AKAP-4); белка синовиальной саркомы, X с точечными разрывами 2 (SSX2); рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE-1); почечного убиквитинового антигена 1 (RUI); почечного убиквитинового антигена 2 (RU2); легумаина; белка вируса папилломы человека E6 (HPV E6); белка вируса папилломы человека E7 (HPV E7); кишечной карбоксилэстеразы; мутированного белка теплового шока 70-2 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1); Fc-фрагмента рецептора IgA (FCAR или CD89); члена 2 подсемейства А лейкоцитарных иммуноглобулин-подобных рецепторов (LILRA2); члена f семейства CD300-подобных молекул (CD300LF); члена А семейства лектиновых доменов типа C 12 (CLEC12A); антигена стромальных клеток костного мозга 2 25 (BST2); муцин-подобного рецептора гормона, содержащего EGF-подобный модуль 2 (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); Fc рецептор-подобного белка 5 (FCRL5); и иммуноглобулин лямбда-подобного полипептида 1 (IGLL1).

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевый антиген выбран из CD150, 5T4, ActR1IA, B7, BMCA, CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, 30 CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, фибронектина ED-B, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, ERHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, GD2, GD3, HER1-HER2 в комбинации, HER2- HER3 в комбинации, HERV-K, оболочечного гликопротеина ВИЧ-1 gp120, оболочечного гликопротеина 35 ВИЧ-1 gp41, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R-альфа, IL-13R-альфа2, IL-2, IL-22R-альфа, IL-6, IL-6R, Ia, II, L1-CAM, молекулы клеточной адгезии L1, антигена Y Льюиса, LI-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, лигандов NKG2C, лигандов NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-R1

(DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, рецептора, связанного с G-белком, альфафетопротеина (AFP), фактора ангиогенеза, экзогенной когнатной связывающей молекулы (ExoCBM), продукта онкогена, антитела к рецептору фолиевой кислоты альфа, с-Met, карциноэмбрионального антигена (CEA), циклина (D1), эфрина B2, эпителиального опухолевого антигена, эстрогенового рецептора, фетального ацетилхолинового рецептора, фолат-связывающего белка, gp100, поверхностного антигена вируса гепатита В, каппа-цепи, легкой каппа-цепи, kdr, лямбда-цепи, белка livin, меланома-ассоциированного антигена, мезотелина, гомолога онкогена мышинной двойной минуты (MDM2), муцина 16 (MUC16), мутированного p53, мутированной gas, антигена некроза, онкофетального антигена, ROR2, прогестеронового рецептора, простат-специфического антигена, tEGFR, тенасцина, P2-микроглобулина и Fc рецептор-подобного белка 5 (FcRL5).

Неограничивающие примеры клеточной терапии включают альгенпантусель-L, сипулейцел-Т, (BPX-501) ривогенлеклейцел (rivogenlecleucel) US9089520, WO2016100236, AU-105, АСТР-087, активированные аллогенные естественные киллеры CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, LFU-835 гемопоэтические стволовые клетки, имилеклейцел-Т (Imilecleucel-T), балталейцел-Т (baltaleucel-T), PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, терапия стволовыми клетками костного мозга, обработанными FT-1050, клетки CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, трансдуцированные лентивирусом клетки huCART-meso, CART-22-клетки, EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR Т-клетки, аутологичные 4H11-28z/fIL-12/EGFRt Т-клетки, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602 и CSG-005.

Дополнительные агенты включают агенты, в которых антиген, нацеленный на опухоль, представляет собой: альфа-фетопротеин, такой как ET-1402 и AFP-TCR; рецептор токсина сибирской язвы 1, такой как терапия CAR Т-клетками против TEM8; антигены созревания В-клеток (BCMA), такие как bb-2121, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET-140, P-BCMA-101 и AUTO-2 (APRIL-CAR); антитела к CLL-1, такие как KITE-796; гомолог 6 В7, такой как CAR-NKp30 и CAR-B7H6; В-лимфоцитарный антиген CD19, такой как TBI-1501, CTL-119 huCART-19 Т-клетки, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), аксикабтаген цилолейцел (KTE-C19), US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, Т тисагенлеклейцел-Т (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt-экспрессирующие Т-клетки, усиленная CD19/4-1BBL CAR-Т-клеточная терапия, C-CAR-011, СИК-CAR.CD19, CD19CAR-28-дзета Т-клетки, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01 и IM19 CAR-T; В-лимфоцитарный антиген CD20, такой как АТТСК-20; белки В-лимфоцитарной клеточной адгезии, такие как UCART-22, и JCAR-018 (WO2016090190); NY-ESO-1, такой как GSK-3377794 и TBI-1301; карбоангидразу, такую как DC-Ad-GMCAIX; суицидальный ген каспазы-9, такой как

CaspaCIDE DLI и BPX-501; CCR5, такой как SB-728; CDw123, такой как MB-102 и UCART-123; CD20m, такой как CBM-C20.1; CD4, такой как ICG-122; CD30, такой как CART30 (CBM-C30.1; CD33, такой как CIK-CAR.CD33; CD38, такой как T-007, UCART-38; лиганд CD40, такой как BPX-201; модуляторы белка 4 CEACAM, такие как MG7-CART; клаудин 6, такой как CSG-002; 5 нацеленные на EBV, такие как CMD-003; EGFR, такой как аутологичные 4H11-28z/fIL-12/EFGRt Т-клетки; эндонуклеазу, такую как PGN-514, PGN-201; Т-лимфоциты, специфичные к вирусу Эпштейна-Барр, такие как TT-10; ErbB2, такой как CST-102, CIDECAR; ганглиозид (GD2), такой как 4SCAR-GD2; глутаматкарбоксихептидазу II, такую как CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFBRDN и P-PSMA-101; глипикан-3 (GPC3), такой как TT-16 и GLYCARE; гемоглобин, такой как 10 PGN-236; рецептор фактора роста гепатоцитов, такой как анти-cMet PHK CAR T; белок E7 вируса папилломы человека, такой как KITE-439; Fc-рецептор иммуноглобулина гамма, тип III, такой как ACTR087; IL-12, такой как DC-RTS-IL-12; агонист IL-12/муцин 16, такой как JCAR-020; IL-13 альфа 2, такой как MB-101; IL-2, такой как CST-101; ГТФазу K-Ras, такая как клеточная терапия анти-KRAS G12V mTCR; молекулу адгезии нервных клеток L1 L1CAM (CD171), такая как JCAR- 15 023; латентный мембранный белок 1/латентный мембранный белок 2, такой как аутологичные дендритные клетки, трансдуцированные Ad5f35-LMPd1-2; меланома-ассоциированный антиген 10, такой как MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR; меланома-ассоциированный антиген 3/ Меланома-ассоциированный антиген 6 (MAGE A3/A6), такой как KITE-718; мезотелин, такой как CSG-MESO и TC-210; NKG2D, такой как NKR-2; рецептор тирозинкиназы Ntrkr1, такой как 20 JCAR-024; Т-клеточные рецепторы, такие как BPX-701 и IMCgp100; Т-лимфоцит, такой как TT-12; опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, такие как LN-144 и LN-145; или белок опухоли Вильмса, такой как JTCR-016 и WT1-CTL.

Субъекты

Любой из предложенных способов лечения может быть использован для лечения субъекта 25 (например, человека), у которого диагностирован рак или есть подозрение на него. В контексте настоящего документа термин «субъект» относится к млекопитающему, включая, например, человека.

В некоторых вариантах осуществления субъект может представлять собой человека, демонстрирующего один или более симптомов, связанных с раком или гиперпролиферативным 30 заболеванием. В некоторых вариантах осуществления субъект может представлять собой человека, демонстрирующего один или более симптомов, связанных с раком. В некоторых вариантах осуществления субъект имеет рак на ранней стадии. В других вариантах осуществления субъект имеет рак на поздней стадии.

В некоторых случаях субъект может представлять собой человека, подверженного риску 35 развития или генетически или иным образом предрасположенного (например, имеющего фактор риска) к развитию рака или гиперпролиферативного заболевания, которому был или не был

поставлен диагноз. В контексте настоящего документа «подверженный риску» субъект представляет собой субъекта, подверженного риску развития рака. Субъект может иметь или не иметь выявляемое заболевание, а также может демонстрировать или не демонстрировать выявляемое заболевание до применения способов лечения, описанных в настоящем документе.

5 Подверженный риску субъект может иметь один или более так называемых факторов риска, которые представляют собой измеряемые параметры, которые коррелируют с развитием рака, которые описаны в настоящем документе. Субъект, имеющий один или более из этих факторов риска, имеет более высокую вероятность развития рака, чем индивидуум без этого (этих) фактора(ов) риска. Эти факторы риска могут включать, например, возраст, пол, расу, рацион,
10 историю перенесенного заболевания, наличие предшествующего заболевания, генетические (например, наследственные) факторы и воздействие окружающей среды. В некоторых вариантах осуществления субъекты, подверженные риску развития рака, включают, например, субъектов, имеющих родственников, перенесшие заболевание, и субъектов, чей риск определяется анализом генетических или биохимических маркеров.

15 Кроме того, субъект может представлять собой человека, проходящего один или более стандартных видов терапии, таких как химиотерапия, радиационная терапия, иммунотерапия, хирургическое вмешательство или их комбинация. Соответственно, один или более ингибиторов киназы могут быть введены до, во время или после проведения химиотерапии, радиационной терапии, иммунотерапии, хирургического вмешательства или их комбинации.

20 В отдельных вариантах осуществления субъект может представлять собой человека, который (i) в значительной степени невосприимчив к по меньшей мере к одному химиотерапевтическому лечению, или (ii) испытывает рецидив после химиотерапевтического лечения, или как (i), так и (ii). В некоторых вариантах осуществления субъект невосприимчив к по меньшей мере двум, по меньшей мере трем или по меньшей мере четырем курсам химиотерапии
25 (включая стандартные или экспериментальные виды химиотерапии).

В контексте настоящего документа термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, достаточное для модуляции конкретного пути и, таким образом, лечения субъекта (такого как человек), страдающего от определенного показания, или для облегчения существующих симптомов показания. Определение терапевтически эффективного количества
30 находится в пределах компетенции специалистов в данной области техники, особенно в свете подробного описания, приведенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество ингибитора JAK, такого как Соединение А или руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемая соль, и терапевтически эффективное количество ингибитора PI3K, такого как Соединение В, Соединение С, Соединение D или
35 Соединение Е, и его фармацевтически приемлемой соли может (i) уменьшать количество больных клеток; (ii) уменьшать размер опухоли; (iii) ингибировать, задерживать, до некоторой степени

замедлять и предпочтительно останавливать инфильтрацию периферических органов больными клетками; (iv) ингибировать (например, до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвращать или отсрочивать возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчать до некоторой

5 степени один или более симптомов, связанных с раком или миелопролиферативным заболеванием. В других вариантах осуществления терапевтически эффективное количество Соединения В или Соединения С и терапевтически эффективное количество обинутузумаба может (i) уменьшать количество раковых клеток; (ii) уменьшать размер опухоли; (iii) ингибировать, задерживать, до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать

10 инфильтрацию периферических органов больными клетками; (iv) ингибировать (например, до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвращать или отсрочивать возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчать до некоторой степени один или более симптомов, связанных с раком. В различных вариантах осуществления указанного количества достаточно для улучшения,

15 временного облегчения, уменьшения и/или отсрочки одного или более симптомов рака.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому (NHL), вялотекущую неходжкинскую лимфому (iNHL), рефрактерную iNHL, множественную миелому (MM), хронический миелоидный лейкоз (CML), острый лимфоцитарный лейкоз (CML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), В-клеточный ALL, острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL) или

20 лимфому из клеток маргинальной зоны (MZL). В одном из вариантов осуществления рак представляет собой минимальную остаточную болезнь (MRD). В дополнительном варианте осуществления рак выбран из лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (NHL), вялотекущей неходжкинской лимфомы (iNHL) и рефрактерной iNHL. В отдельных вариантах осуществления рак представляет собой вялотекущую неходжкинскую лимфому (iNHL). В

30 некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рефрактерную iNHL. В одном из вариантов осуществления рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В еще одном варианте осуществления рак представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

В отдельных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль,

35 выбранную из группы, состоящей из рака поджелудочной железы; рака мочевого пузыря; колоректального рака; рака молочной железы, включая метастатический рак молочной железы, рака предстательной железы, включая андроген-зависимый и андроген-независимый рак

предстательной железы; рака почки, включая, например, метастатическую почечноклеточную карциному; почечноклеточного рака; рака легкого, включая, например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), бронхиолоальвеолярную карциному (BAC) и аденокарциному легкого; рака яичника, включая, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный рак брюшины;

5 рака шейки матки; рака желудка; рака пищевода; рака головы и шеи, включая, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи; меланомы; нейроэндокринного рака, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухоли головного мозга, включая, например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому взрослых и анапластическую астроцитому взрослых; и саркомы мягких тканей, гепатокарциномы, рака

10 прямой кишки, карциномы полового члена, рака вульвы, рака щитовидной железы карциномы слюнных желез, карциномы эндометрия или матки, гепатомы, почечноклеточного рака, рака печени, рака желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рака брюшины, плоскоклеточной карциномы легкого, рака пищеводно-желудочного перехода, рака жёлчных протоков, рака жёлчного пузыря, колоректального/аппендикулярного рака, плоскоклеточного

15 рака (например, эпителиального плоскоклеточного рака).

Любой из предложенных способов лечения может применяться для лечения рака на различных стадиях. Например, стадия рака включает, не ограничиваясь перечисленным, раннюю, позднюю, местно-распространенную, ремиссию, рефрактерную, рецидивирующую после ремиссии и прогрессирующую.

20 *Комбинированная терапия лимфомы или лейкоза:* некоторые химиотерапевтические агенты подходят для лечения лимфомы или лейкоза. Эти агенты включают альдеслейкин, альвоцидиб, амифостина тригидрат, аминокамптотетцин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, окись мышьяка, ингибитор АВТ-263 белков семейства Bcl-2, бета-алетин, BMS-345541, бортезомиб (VELCADE®), бортезомиб (VELCADE®, PS-341),

25 бриостатин 1, бусульфан, кампат-1Н, карбоплатин, карфилзомиб (Kuprolis®), кармустин, каспофунгина ацетат, СС-5103, хлорамбуцил, СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон), цисплатин, кладрибин, клофарабин, куркумин, СVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, доксорубицин, доксорубицина гидрохлорид, DT-PACE (дексаметазон,

30 талидомид, цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид и этопозид), энзастаурин, эпоэтин альфа, этопозид, эверолимус (RAD001), FCM (флударабин, циклофосфамид и митоксантрон), FCR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб), фенретинид, филграстим, флавопиридол, флударабин, FR (флударабин и ритуксимаб), гелданамицин (17-AAG), hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон,

35 метотрексат и цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), ифосфамид, иринотекана гидрохлорид, интерферон альфа-2b, иксабепилон, леналидомид (REVLIMID®, СС-5013), лимфокин-активированные киллеры, MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон),

мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, мотексафин гадолиний, микофенолата мофетил, неларабин, обатоклакс (GX15-070), облимерсен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, Omg-IgG-am (WNIG, Omgix), оксалиплатин, паклитаксел, палбоциклиб (PD0332991), пегфилграстим, ПЭГилованный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, перифосин, преднизолон, преднизон, рекомбинантный flt3-лиганд, рекомбинантный человеческий тромбopoэтин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, R-CHOP (ритуксимаб и CHOP), R-CVP (ритуксимаб и CVP), R-FCM (ритуксимаб и FCM), R-ICE (ритуксимаб и ICE) и R-MCP (ритуксимаб и MCP), R-росковитин (селициклиб, CUC202), сарграмостим, силденафила цитрат, симвастатин, сиролimus, стирилсульфоны, танеспимицин, темсиролimus (CCI-779), талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, винкристин, винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анилид и гидроксамовая кислота), вемурафениб (Zelboraf®), венетоклакс (ABT-199).

Одним из модифицированных подходов является радиоиммунотерапия, при которой моноклональные антитела применяют в комбинации с радиоизотопными частицами, такими как индий-111, иттрий-90 и йод-131. Примеры комбинированной терапии включают, не ограничиваясь перечисленным, йод-131 и тозитумомаб (BEXXAR®), иттрий-90 и ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®) и BEXXAR® с CHOP.

Вышеупомянутые виды терапии могут быть дополнены или объединены с трансплантацией стволовых клеток или лечением с их помощью. Терапевтические процедуры включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, трансплантацию аутологичного костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, облучение всего тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных *in vitro* стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментный метод, терапию гамма-лучами кобальта-60 с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционную хирургию, радиационную терапию и трансплантацию немиелобластивных аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Комбинированная терапия неходжкинских лимфом: лечение неходжкинских лимфом (NHL), особенно лимфом В-клеточного происхождения, включает применение моноклональных антител, стандартных химиотерапевтических подходов (например, CHOP, CVP, FCM, MCP и т. п.), радиоиммунотерапии и их комбинаций, в особенности интеграцию терапии антителами с химиотерапией.

Примеры неконъюгированных моноклональных антител для лечения NHL/В-клеточного рака включают ритуксимаб, алектумумаб, человеческие или гуманизированные антитела к CD20,

люмиликсимаб, анти-TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (анти-TRAIL), бевацизумаб, галиксимаб, эпратузумаб, SGN-40 и антитело к CD74.

5 Примеры экспериментальных агентов-антител, применяемых для лечения NHL/B-клеточного рака, включают офатумумаб, ha20, PRO131921, алемтузумаб, галиксимаб, SGN-40, CHIR-12.12, эпратузумаб, люмиксимаб, аполизумаб, милатузумаб и бевацизумаб.

Примеры стандартных схем химиотерапии для лечения NHL/B-клеточного рака включают CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP, R-FCM, R-CVP и R-MCP.

Примеры радиоиммунотерапии для лечения NHL/B-клеточного рака включают иттрий-90 и ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®) и йод-131 и тозитумомаб (BEXXAR®).

10 *Комбинированная терапия мантийноклеточной лимфомы:* терапевтические виды лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) включают комбинированные виды химиотерапии, такие как CHOP, hyperCVAD и FCM. Эти схемы также могут быть дополнены моноклональным антителом ритуксимабом для создания комбинированных видов терапии R-CHOP, hyperCVAD-R и R-FCM. Любой из вышеупомянутых видов терапии можно применять в комбинации с трансплантацией
15 стволовых клеток или ICE для лечения MCL.

Альтернативный подход к лечению MCL представляет собой иммунотерапию. В одном из видов иммунотерапии используются моноклональные антитела, такие как ритуксимаб. В других используются противораковые вакцины, такие как GTOP-99, которые основаны на генетическом составе опухоли отдельно взятого пациента.

20 Модифицированным подходом к лечению MCL является радиоиммунотерапия, в которой моноклональные антитела применяют в комбинации с радиоизотопными частицами, например, йод-131 и тозитумомаб (BEXXAR®) и иттрий-90 и ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®). В еще одном примере применяют BEXXAR® при последовательном лечении с помощью CHOP.

25 Другие подходы к лечению MCL включают трансплантацию аутологичных стволовых клеток в сочетании с химиотерапией в высоких дозах, введение ингибиторов протеасом, таких как бортезомиб (VELCADE® или PS-341), или введение антиангиогенных агентов, таких как талидомид, в особенности в комбинации с ритуксимабом.

30 Еще один подход к лечению заключается во введении лекарственных средств, приводящих к деградации белка Bcl-2 и повышающих чувствительность раковых клеток к химиотерапии, например, облимерсена, в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами.

Еще один подход к лечению включает введение ингибиторов mTOR, которые могут приводить к ингибированию роста клеток и даже их гибели. Неограничивающими примерами являются сиролимус, темсиролимус (TORISEL[®], CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (бимиралисиб), воксталисиб, GSK-2126458 и темсиролимус в комбинации с RITUXAN[®],
 5 VELCADE[®] или другими химиотерапевтическими агентами.

Недавно были раскрыты другие виды терапии MCL. Такие примеры включают флавопиридол, палбоциклиб (PD0332991), R-росковитин (селициклиб, CYC202), стирилсульфоны, обатоклакс (GX15-070), TRAIL, антитела к рецепторам смерти TRAIL DR4 и DR5, темсиролимус (TORISEL[®], CCI-779), эверолимус (RAD001), BMS-345541, куркумин, SAHA,
 10 талидомид, леналидомид (REVLIMID[®], CC-5013) и гелданамицин (17-AAG).

Комбинированная терапия макроглобулинемии Вальденстрема: терапевтические агенты, применяемые для лечения макроглобулинемии Вальденстрема (WM), включают альдеслейкин, алемтузумаб, альвоцидиб, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, окись мышьяка, HSPPC-96, полученный из аутологичной опухоли человека, ингибитор АВТ-263 белков семейства Bcl-2, бета-алетин, бортезомиб (VELCADE[®]), бриостатин 1, бусульфан, кампат-1Н, карбоплатин, кармустин, каспофунгина ацетат, CC-5103, цисплатин, клофарабин, циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, доксорубицина гидрохлорид, DT-PACE энзастаурин, эпоэтин альфа, эпратузумаб (гуманизированное антитело к CD22 hLL2), этопозид, эверолимус, фенретинид, филграстим, флударабин, ифосфамид, индий-111 и моноклональное антитело MN-14, йод-131 и тозитумомаб, иринотекана гидрохлорид, иксабепилон, лимфокин-активированные киллеры, мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, моноклональное антитело к CD19 (такое как тисагенлеклейцел-Т, CART-19, CTL-019), моноклональное антитело к CD20, мотексафин гадолиний, микофенолата мофетил, неларабин, облимерсен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, оксалиплатин, паклитаксел, пегфилграстим, ПЭГилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, пентостатин, перифосин, преднизон, рекомбинантный flt3-лиганд, рекомбинантный человеческий тромбopoэтин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, сарграмостим, силденафила цитрат (VIAGRA[®]), симвастатин, сиролимус, такролимус, танеспимицин, талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, тозитумомаб, велтузумаб, винкристина сульфат, винорелбина дитаратрат, вориностат, вакцина на основе пептида WT1 126-134, вакцина на основе аналога пептида WT-1, иттрий-90 и ибритумомаб тиуксетан, иттрий-90 и гуманизированный эпратузумаб, и любую их комбинацию.

35 Примеры терапевтических процедур, применяемых для лечения WM, включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, трансплантацию аутологичных

гемопоэтических стволовых клеток, трансплантацию аутологичного костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, облучение всего тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных *in vitro* стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментные методы, терапию гамма-лучами кобальта-60 с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционную хирургию, радиационную терапию и трансплантацию немиелоаблативных аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Комбинированная терапия диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы: терапевтические агенты, применяемые для лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), включают циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон, моноклональные антитела к CD20, этопозид, блеомицин, многие из агентов, перечисленных для WM, и любые их комбинации, такие как ICE и R-ICE.

Комбинированная терапия хронического лимфоцитарного лейкоза: примеры терапевтических агентов, применяемых для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), включают хлорамбуцил, циклофосфамид, флударабин, пентостатин, кладрибин, доксорубин, винкристин, преднизон, преднизолон, алектумаб, многие из агентов, перечисленных для WM, и комбинированную химиотерапию и химиоиммунотерапию, включая следующие общепринятые комбинированные схемы: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR и FR.

Комбинированная терапия миелофиброза: агенты, ингибирующие миелофиброз, включают, не ограничиваясь перечисленным, ингибиторы hedgehog, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) и ингибиторы тирозинкиназы. Неограничивающими примерами ингибиторов hedgehog являются саридегиб и висмодегиб. Примеры ингибиторов HDAC включают, не ограничиваясь перечисленным, пращинонат и панобинонат. Неограничивающими примерами ингибиторов тирозинкиназы являются лестауртиниб, босутиниб, иматиниб, гилтеритиниб, радотиниб и кабозантиниб.

Комбинированная терапия гиперпролиферативного расстройства: гемцитабин, наб-паклитаксел и гемцитабин/наб-паклитаксел могут применяться с ингибитором JAK и/или ингибитором PI3Kδ для лечения гиперпролиферативных расстройств.

Комбинированная терапия рака мочевого пузыря: терапевтические агенты, применяемые для лечения рака мочевого пузыря, включают атезолизумаб, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, доксорубин, фторурацил (5-FU), гемцитабин, ифосфамид, интерферон альфа-2b, метотрексат, митомицин, наб-паклитаксел, паклитаксел, пеметрексед, тиотепа, винбластин и любую их комбинацию.

Комбинированная терапия рака молочной железы: терапевтические агенты, применяемые для лечения рака молочной железы, включают связанный с альбумином паклитаксел, анастрозол, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубин, эпирубицин, эверолимус, эксеместан, фторурацил, фулвестрант, гемцитабин, иксабепилон, лапатиниб, летрозол, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, пегилированный липосомальный доксорубин, пертузумаб, тамоксифен, торемифен, трастузумаб, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия тройного негативного рака молочной железы: терапевтические агенты, применяемые для лечения тройного негативного рака молочной железы, включают циклофосфамид, доцетаксел, доксорубин, эпирубицин, фторурацил, паклитаксел и их комбинации.

Комбинированная терапия колоректального рака: терапевтические агенты, применяемые для лечения колоректального рака, включают бевацизумаб, капецитабин, цетуксимаб, фторурацил, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, панитумумаб, зив-афлиберцепт и любые их комбинации.

Комбинированная терапия при кастрационно-резистентном раке предстательной железы: терапевтические агенты, применяемые для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы, включают абиратерон, кабазитаксел, доцетаксел, энзалутамид, преднизон, сипулейцел-Т и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода: терапевтические агенты, применяемые для лечения рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода, включают капецитабин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, эпирубицин, фторпиримидин, фторурацил, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, паклитаксел, рамуцирумаб, трастузумаб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака желудка: терапевтические агенты, применяемые для лечения рака желудка, включают капецитабин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, эпирубицин, фторпиримидин, фторурацил, иринотекан, лейковорин, митомицин, оксалиплатин, паклитаксел, рамуцирумаб, трастузумаб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака головы и шеи: терапевтические агенты, применяемые для лечения рака головы и шеи, включают афатиниб, блеомицин, капецитабин, карбоплатин, цетуксимаб, цисплатин, доцетаксел, фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевину, метотрексат, ниволумаб, паклитаксел, пембролизумаб, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака гепатобилиарной системы: терапевтические агенты, применяемые для лечения рака гепатобилиарной системы, включают капецитабин, цисплатин, фторпиримидин, 5-фторурацил, гемцитабин, оксалиплатин, сорафениб и любые их комбинации.

5 *Комбинированная терапия почечноклеточной карциномы:* терапевтические агенты, применяемые для лечения почечноклеточной карциномы, включают капецитабин, доксорубицин, гемцитабин, сорафениб и любые их комбинации.

10 *Комбинированная терапия немелкоклеточного рака легкого:* терапевтические агенты, применяемые для лечения немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), включают афатиниб, паклитаксел, связанный с альбумином, алектиниб, бевацизумаб, бевацизумаб, кабозантиниб, карбоплатин, цисплатин, кризотиниб, дабрафениб, доцетаксел, эрлотиниб, этопозид, гемцитабин, ниволубам, паклитаксел, пембролизумаб, пеметрексед, рамуцирумаб, траметиниб, трастузумаб, вандетаниб, вемурафениб, винбластин, винорелбин и любые их комбинации.

15 *Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого:* терапевтические агенты, применяемые для лечения мелкоклеточного рака легкого (SCLC), включают бендамустиб, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубицин, этопозид, гемцитабин, ипилимумаб, иринотекан, ниволумаб, паклитаксел, темозоламид, топотекан, винкристин, винорелбин и любые их комбинации.

20 *Комбинированная терапия меланомы:* терапевтические агенты, применяемые для лечения меланомы, включают связанный с альбумином паклитаксел, карбоплатин, цисплатин, кобиметиниб, дабрафениб, дакрабазин, IL-2, иматиниб, интерферон альфа-2b, ипилимумаб, нитрозомочевину, ниволумаб, паклитаксел, пембролизумаб, пилимумаб, темозоломид, траметиниб, вемурафениб, винбластин и любые их комбинации.

25 *Комбинированная терапия рака яичника:* терапевтические агенты, применяемые для лечения рака яичника, включают 5-фторурацил, паклитаксел, связанный с альбумином, алтретамин, анастрозол, бевацизумаб, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубицин, этопозид, экземестан, гемцитабин, ифосфамид, иринотекан, летрозол, лейпролида ацетат, липосомальный доксорубицин, мегэстрола ацетат, мелфалан, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, пазопаниб, пеметрексед, тамоксифен, топотекан, винорелбин и любые их комбинации.

30 *Комбинированная терапия рака поджелудочной железы:* терапевтические агенты, применяемые для лечения рака поджелудочной железы, включают 5-фторурацил, паклитаксел, связанный с альбумином, капецитабин, цисплатин, доцетаксел, эрлотиниб, фторпиримидин, гемцитабин, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, паклитаксел и любые их комбинации.

Комбинированная терапия почечноклеточной карциномы: терапевтические агенты, применяемые для лечения почечноклеточной карциномы, включают акситиниб, бевацизумаб, кабозантиниб, эрлотиниб, эверолимус, левантиниб, ниволумаб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, темсиролимус и любые их комбинации.

5 В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер пригоден для лечения рака в комбинации со стандартом оказания медицинской помощи при лечении соответствующего вида рака. Специалисту в данной области техники известен стандарт оказания медицинской помощи на
10 определенную дату в конкретной области терапии рака или в отношении отдельно взятого вида рака.

В отдельных вариантах осуществления настоящей заявки включены или применяются один или более дополнительных терапевтических агентов. Один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой агент, пригодный для лечения рака, воспаления, аутоиммунного заболевания и/или связанных состояний. Один или более
15 дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой химиотерапевтический агент, антиангиогенный агент, противofiброзный агент, противовоспалительный агент, иммуномодулирующий агент, иммунотерапевтический агент, терапевтическое антитело, радиотерапевтический агент, противоопухолевый агент, противораковый агент,
20 антипролиферативный агент или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления соединение(ия), описанное в настоящем документе, может быть использовано или комбинировано с химиотерапевтическим агентом, антиангиогенным агентом, противofiброзным агентом, противовоспалительным агентом, иммуномодулирующим агентом, иммунотерапевтическим агентом, терапевтическим антителом, радиотерапевтическим агентом, противоопухолевым
25 агентом или противораковым агентом, антипролиферативным агентом или любой их комбинацией.

В одном из вариантов осуществления соединение(я) формулы (I), необязательно в комбинации с дополнительным противораковым агентом, описанным в настоящем документе, могут быть использованы или комбинированы с противоопухолевым агентом или
30 противораковым агентом, противofiброзным агентом, противовоспалительным агентом или иммуномодулирующим агентом.

В одном из вариантов осуществления предложены наборы, содержащие фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер,
35 смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, или соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, и по меньшей мере один дополнительный

противораковый агент или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В одном из вариантов осуществления набор содержит инструкции по применению при лечении рака или воспалительных состояний. В одном из вариантов осуществления инструкции в наборе относятся к применению фармацевтической композиции для лечения рака, выбранного из рака поджелудочной железы, рака мочевого пузыря, колоректального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака почки, почечноклеточного рака, рака легкого, рака яичника, рака шейки матки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, меланомы, нейроэндокринного рака, рака ЦНС, рака головного мозга, рака костей, саркомы мягких тканей, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого и рака толстой кишки.

В заявке также предложен способ лечения субъекта, проходящего один или более стандартных видов терапии, таких как химиотерапия, радиационная терапия, иммунотерапия, хирургическое вмешательство или их комбинация, включающий введение или совместное введение указанному субъекту соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера. Соответственно, одно или более соединений формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемая соль могут быть введены до, во время или после введения химиотерапии, радиационной терапии, иммунотерапии, хирургического вмешательства или их комбинации.

В одном из вариантов осуществления субъект может представлять собой человека, который (i) в значительной степени невосприимчив к по меньшей мере к одному химиотерапевтическому лечению, или (ii) испытывает рецидив после химиотерапевтического лечения, или как (i), так и (ii). В некоторых вариантах осуществления субъект невосприимчив к по меньшей мере двум, по меньшей мере трем или по меньшей мере четырем курсам химиотерапии (включая стандартные или экспериментальные виды химиотерапии).

В одном из вариантов осуществления субъект невосприимчив к по меньшей мере одному, по меньшей мере двум, по меньшей мере трем или по меньшей мере четырем видам химиотерапии (включая стандартную или экспериментальную химиотерапию), выбранным из флударабина, ритуксимаба, обинутузумаба, алкилирующих агентов, алектузумаба и других видов химиотерапии, таких как CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон); R-CHOP (ритуксимаб-CHOP); hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин); R-hyperCVAD (ритуксимаб-hyperCVAD); FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); бортезомиб и ритуксимаб; темсиролимус и ритуксимаб; темсиролимус и Velcade[®]; йода-131 и тозитумомаб (Bexxar[®]) и CHOP; CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон); R-CVP (ритуксимаб-CVP); ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид); R-ICE (ритуксимаб-ICE); FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб); FR (флударабин,

ритуксимаб); и D.T.PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, Adriamycin[®], циклофосфамид, этопозид).

Другие примеры видов химиотерапии (включая стандартную или экспериментальную химиотерапию) описаны ниже. Кроме того, лечение некоторых лимфом рассматривается в Cheson, B.D., Leonard, J.P., “Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma” *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), p. 613-626; и Wierda, W.G., “Current and Investigational Therapies for Patients with CLL” *Hematology* 2006, стр. 285-294. Заболеваемость лимфомами в США описана в Morton, L.M., *et al.* “Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001” *Blood* 2006, 107(1), стр. 265-276.

Примеры иммунотерапевтических агентов для лечения лимфомы или лейкоза включают, не ограничиваясь перечисленным, ритуксимаб (такой как ритуксан), алемтузумаб (например, кампат, MabCampath), антитела к CD19, антитела к CD20, антитела к MN-14, антитела к TRAIL, антитела к TRAIL DR4 и DR5, антитела к CD74, аполизумаб, бевацизумаб, CHIR-12.12, эпрутузумаб (гуманизированное антитело к CD22 hLL2), галиксимаб, ha20, ибритумомаб тиуксетан, люмиликсимаб, милатузумаб, PRO131921, SGN-40, вакцина на основе аналога пептида WT-1, вакцина на основе пептида WT1 126-134, тозитумомаб, HSPPC-96, полученный из аутологичной опухоли человека, и велтузумаб. Дополнительные иммунотерапевтические агенты включают применение противораковых вакцин, основанных на генетическом составе опухоли отдельно взятого пациента, например, вакцины против лимфомы, например GTOP-99 (MyVax[®]).

Примеры химиотерапевтических агентов для лечения лимфомы или лейкоза включают альдеслейкин, альвоцидиб, антинеопластон AS2-1, антинеопластон A10, антитимоцитарный глобулин, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, окись мышьяка, бета-алетин, ингибитор АВТ-263 белков семейства Bcl-2, BMS-345541, бортезомиб (Velcade[®]), бриостатин 1, бусульфан, карбоплатин, кампат-1H, CC-5103, кармустин, каспофунгина ацетат, клофарабин, цисплатин, кладрибин (Leustarin), хлорамбуцил (Leukeran), куркумин, циклоспорин, циклофосфамид (цилоксан, эндоксан, Endoxana, циклостин), цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, DT-PACE, доцетаксел, доластатин 10, доксорубицин (Adriamycin[®], адрибластин), доксорубицина гидрохлорид, энзастаурин, эпоэтин альфа, этопозид, эверолимус (RAD001), фенретинид, филграстим, мелфалан, месна, флавопиридол, флударабин (флудара), гелданамицин (17-AAG), ифосфамид, иринотекана гидрохлорид, иксабепилон, леналидомид (Revlimid[®], CC-5013), лимфокин-активированные киллеры, мелфалан, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, мотексафин гадолиний, микофенолата мофетил, неларабин, облимерсен (Genasense), обатоклак (GX15-070), облимерсен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, оксалиплатин, паклитаксел, PD0332991, ПЭГилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, пегфилграстим, пентостатин (Nipent), перифосин, преднизолон, преднизон, R-роковитин (селициклиб, CYC202), рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-12, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный flt3-лиганд, рекомбинантный человеческий

тромбопоэтин, ритуксимаб, сарграмостим, силденафила цитрат, симвастатин, сиролimus, стирилсульфоны, такролимус, танеспимицин, темсиролимус (CCI-779), талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, Velcade® (бортезомиб или PS-341), винкристин (онковин), винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, вориносат (SANA), вориносат, и FR (флударабин, ритуксимаб), CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон), CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), R-CHOP (ритуксимаб плюс CHOP), R-CVP (ритуксимаб плюс CVP), R-FCM (ритуксимаб плюс FCM), R-ICE (ритуксимаб-ICE) и R-MCP (ритуксимаб-MCP).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому. Подходящие агенты для применения в комбинации с описанными в настоящем документе соединениями включают, не ограничиваясь перечисленным, дакарбазин (DTIC), необязательно вместе с другими лекарственными средствами для химиотерапии, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; «Дартмутская программа», состоящая из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинация цисплатина, винбластина и DTIC, темозоломид или YERVOY™. Соединения, раскрытые в настоящем документе, при лечении меланомы также могут применяться в комбинации с лекарственными средствами для иммунотерапии, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли (TNF).

Описанные в настоящем документе соединения при лечении меланомы также могут применяться в комбинации с вакцинотерапией. Вакцины против меланомы в некотором смысле похожи на противовирусные вакцины, которые применяются для предотвращения заболеваний, вызываемых вирусами, такими как полиомиелит, корь и эпидемический паротит. Ослабленные клетки меланомы или части клеток меланомы, называемые антигенами, могут быть введены пациенту, чтобы стимулировать иммунную систему организма к разрушению клеток меланомы.

Меланомы, которые ограничены руками или ногами, также можно лечить комбинацией агентов, включающей одно или более соединений, описанных в настоящем документе, с использованием, например, техники гипертермической изолированной перфузии конечности. В этом протоколе лечения временно отделяют кровообращение пораженной конечности от остального тела и вводят высокие дозы химиотерапевтического препарата в артерию, питающую конечность, тем самым обеспечивая высокие дозы в области опухоли, не подвергая внутренние органы этим дозам, которые в противном случае могли бы вызывают серьезные побочные действия. Обычно жидкость нагревают до 102–104 °F. Мелфалан является лекарственным средством, наиболее часто используемым в этой процедуре химиотерапии. Его можно вводить с другим агентом, называемым фактором некроза опухоли (TNF), и, необязательно, в комбинации с соединением формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его

фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, сольватом или таутомером.

Терапевтические методы лечения могут быть дополнены или объединены с любым из вышеупомянутых видов терапии с трансплантацией стволовых клеток или лечением с их помощью. Одним из примеров модифицированного подхода является радиоиммунотерапия, при которой моноклональные антитела применяют в комбинации с радиоизотопными частицами, такими как индий In-111, иттрий Y-90, йод I-131. Примеры комбинированной терапии включают, не ограничиваясь перечисленным, йод-131 и тозитумомаб (Веххаг®), иттрий-90 и ибритумомаб тиуксетан (Zevalin®) и Веххаг® с СНОР.

Другие терапевтические процедуры, подходящие для применения в комбинации с лечением с помощью соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, трансплантацию аутологичного костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, облучение всего тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных *in vitro* стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментный метод, фармакологическое исследование, терапию гамма-лучами кобальта-60 с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционную хирургию, радиационную терапию и трансплантацию немиелоаблативных аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

В некоторых вариантах осуществления заявки предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер в комбинации с белком, связывающим MMP9, и/или одним или более дополнительными терапевтическими агентами, а также фармацевтически приемлемым разбавителем, носителем или вспомогательным веществом. В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции содержат белок, связывающий MMP9, один или более дополнительных терапевтических агентов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, и антитело АВ0045 к MMP9.

В одном из вариантов осуществления фармацевтические композиции содержат соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, антитело АВ0045 к MMP9, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент,

который является иммуномодулирующим агентом, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. В некоторых других вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат антитело АВ0045 к MMP9, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, который является противовоспалительным агентом, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. В некоторых других вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, антитело АВ0045 к MMP9, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, который представляет собой противоопухолевый агент или противораковый агент, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. В одном из вариантов осуществления соединения к MMP9, подходящие для лечения в комбинации с соединением формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, сольватом или таутомером, включают, не ограничиваясь перечисленным, маримастат (BB-2516), ципемастат (Ro 32-3555) и соединения, описанные в WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

В одном из вариантов осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой иммуномодулирующий агент, например, иммуностимулятор или иммунодепрессант. В некоторых других вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой агент, способный изменять функцию иммунных контрольных точек, включая пути CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 и/или PD-1. В других вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой агенты, модулирующие иммунные контрольные точки. Примеры агентов, модулирующих иммунные контрольные точки, включают антитело к CTLA-4 (например, ипилимумаб), антитело к LAG-3, антитело к B7-H3, антитело к B7-H4, антитело к Tim3, антитело к BTLA, антитело к KIR, антитело к A2aR, антитело к CD200, антитело к PD-1, антитело к PD-L1, антитело к CD28, антитело к CD80 или к CD86, антитело к B7RP1, антитело к B7-H3, антитело к HVEM, антитело к CD137 или к CD137L, антитело к OX40 или к OX40L, антитело к CD40 или к CD40L, антитело к GAL9, антитело к IL-10 и лекарственное средство A2aR. Для некоторых таких продуктов генов иммунного пути предполагается использование либо антагонистов, либо агонистов таких продуктов генов, а также низкомолекулярных модуляторов таких продуктов генов. В одном из вариантов осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой антитело к PD-1 или к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующие агенты включают агенты, способные изменять функцию медиаторов в опосредованных цитокинами сигнальных путях.

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии или противораковых агентов представляют собой генную терапию или клеточную терапию рака. Генная терапия и клеточная терапия рака включают введение нормального гена в раковые клетки для замены мутировавшего или измененного гена; генетическую модификацию для сайленсинга

мутировавшего гена; генетические подходы к непосредственному уничтожению раковых клеток; включая инфузию иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на раковые клетки, или активации собственной иммунной системы пациента (Т-клетки или естественные киллеры) для уничтожения раковых клеток или поиска и уничтожения раковых клеток; генетические подходы к модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенной иммунологической реактивности против рака. Неограничивающими примерами являются альгенпантусель-L (2 линии клеток поджелудочной железы), сипулейсел-Т, липосомальная нанодоставка (scL) гена р53 SGT-53; Т-клеточная терапия, такая как CD19 CAR-Т тисагенлеклейсел-Т (CTL019) WO2012079000, WO2017049166, аксикаптаген цилолейсел (КТЕ-С19) US7741465, US6319494, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-020, JCAR-024, JCAR-023, JTCR-016, JCAR-018 WO2016090190, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), ВРХ-501 US9089520, WO2016100236, AU-105, UCART-22, АСТР-087, Р-ВСМА-101; активированные аллогенные естественные киллеры CNDO-109-AANK, FATE-NK100, гемопоэтические стволовые клетки LFU-835.

В одном из вариантов осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой ингибитор иммунных контрольных точек. Опухоли подрывают иммунную систему, используя механизм, известный как истощение Т-клеток, который возникает в результате хронического воздействия антигенов и характеризуется активацией ингибирующих рецепторов. Эти ингибирующие рецепторы служат иммунными контрольными точками для предотвращения неконтролируемых иммунных реакций.

PD-1 и коингибирующие рецепторы, такие как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4, В- и Т-лимфоцитарный аттенюатор (ВТLА; CD272), белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (Tim-3), ген активации лимфоцитов-3 (Lag-3; CD223) и другие часто называют регуляторами иммунных контрольных точек. Они выполняют функцию молекулярных детерминант, влияющих на то, должна ли протекать прогрессия клеточного цикла и другие процессы внутриклеточной передачи сигналов на основе внеклеточной информации.

Помимо специфического распознавания антигенов с помощью Т-клеточного рецептора (TCR) активация Т-клеток регулируется посредством баланса положительных и отрицательных сигналов, обеспечиваемых костимулирующими рецепторами. Эти поверхностные белки обычно являются членами суперсемейства рецепторов TNF или В7. Агонистические антитела, направленные против активирующих костимулирующих молекул и блокирующие антитела против отрицательных костимулирующих молекул, могут усиливать стимуляцию Т-клеток, способствуя разрушению опухоли.

Белок программируемой клеточной смерти 1 (PD-1 или CD279), трансмембранный белок типа 1 массой 55 кДа, является членом семейства CD28 костимулирующих Т-клеточных

рецепторов, которые включают член суперсемейства иммуноглобулинов CD28, CTLA-4, индуцируемый костимулятор (ICOS) и BTLA. PD-1 в высокой степени экспрессируется на активированных Т-клетках и В-клетках. Экспрессия PD-1 также может быть обнаружена на субпопуляциях Т-клеток памяти на различных уровнях экспрессии. Были идентифицированы два лиганда, специфичных для PD-1: лиганд программируемой смерти 1 (PD-L1, также известный как B7-H1 или CD274) и PD-L2 (также известный как B7-DC или CD273). Было показано, что PD-L1 и PD-L2 подавляют активацию Т-клеток при связывании с PD-1 как в мышинных, так и в человеческих системах (Okazaki et al., *Int. Immunol.*, 2007; 19:813-824). Взаимодействие PD-1 с его лигандами, PD-L1 и PD-L2, которые экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках (APC) и дендритных клетках (DC), передает негативные регуляторные стимулы для подавления иммунного ответа активированных Т-клеток. Блокада PD-1 подавляет этот негативный сигнал и усиливает Т-клеточные ответы. Многочисленные исследования показывают, что микроокружение рака манипулирует сигнальным путем PD-L1/PD-1, и что индукция экспрессии PD-L1 связана с ингибированием иммунных ответов против рака, что позволяет раку прогрессировать и метастазировать. Сигнальный путь PD-L1/PD-1 является основным механизмом уклонения рака от иммунной системы по нескольким причинам. Этот путь участвует в негативной регуляции иммунных ответов активированных эффекторных Т-клеток, находящихся на периферии. PD-L1 активирован в микроокружении рака, тогда как PD-1 также активирован на активированных опухоль-инфильтрирующих Т-клетках, что, вероятно, усиливает замкнутый круг ингибирования. Этот путь также активно участвует как в врожденной, так и в адаптивной иммунной регуляции посредством двунаправленной передачи сигналов. Эти факторы делают комплекс PD-1/PD-L1 центральной точкой, посредством которой рак может манипулировать иммунными реакциями и способствовать собственному прогрессированию.

Первым ингибитором иммунных контрольных точек, протестированным в клинических испытаниях, был ипилимумаб (Yervoy, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к CTLA-4. CTLA-4 принадлежит к суперсемейству рецепторов иммуноглобулинов, которое также включает PD-1, BTLA, TIM-3 и V-доменный иммуноглобулиновый супрессор Т-клеточной активации (VISTA). MAб к CTLA-4 представляет собой мощный ингибитор иммунных контрольных точек, который устраняет «разрыв», образуемый как наивными, так и обученными антигеном клетками.

Терапия усиливает противоопухолевую функцию CD8+ Т-клеток, увеличивает отношение CD8+ Т-клеток к Foxp3+ Т-регуляторным клеткам и подавляет супрессивную функцию Т-регуляторных клеток. TIM-3 был идентифицирован как еще один важный ингибирующий рецептор, экспрессируемый истощенными CD8+ Т-клетками. На мышинных моделях рака было показано, что наиболее дисфункциональные опухоль-инфильтрирующие CD8+ Т-клетки в действительности совместно экспрессируют PD-1 и LAG-3. LAG-3 представляет собой еще один недавно идентифицированный ингибирующий рецептор, который ограничивает функцию эффекторных Т-клеток и увеличивает супрессивную активность Т-регуляторных клеток. Недавно было обнаружено, что PD-1 и LAG-3 широко совместно экспрессируются опухоль-

инфильтрирующими Т-клетками у мышей, и что комбинированная блокада PD-1 и LAG-3 провоцирует сильные синергетические противоопухолевые иммунные ответы на мышинных моделях рака.

Таким образом, в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложено применение ингибиторов иммунных контрольных точек формулы (I), раскрытых в настоящем документе, в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложено применение ингибиторов иммунных контрольных точек формулы (I), раскрытых в настоящем документе, в комбинации с одним или более дополнительными ингибиторами иммунных контрольных точек и антителом к MMP9 или его антигенсвязывающим фрагментом для лечения или предупреждения рака. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы иммунных контрольных точек могут представлять собой антитело к PD-1 и/или к PD-L1 или ингибитор взаимодействия PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 может представлять собой антитело B7-H1, антитело BMS 936559, антитело MPDL3280A (атезолизумаб), антитело MEDI-4736, антитело MSB0010718C или их комбинации. Согласно еще одному варианту осуществления антитело к PD-1 может представлять собой антитело ниволумаб, антитело пембролизумаб, антитело пидилизумаб или их комбинации.

Кроме того, PD-1 также может быть нацелен на AMP-224, который представляет собой рекомбинантный слитый белок PD-L2-IgG. Дополнительные антагонисты ингибиторных путей иммунного ответа включают IMP321, растворимый слитый белок LAG-3 и Ig и агонист MHC класса II, который используется для усиления иммунного ответа на опухоли. Лирилумаб является антагонистом рецептора KIR, а BMS 986016 является антагонистом LAG3. Путь T1M-3-галектин-9 представляет собой еще один сигнальный путь ингибиторной иммунной контрольной точки, который также является многообещающей мишенью для ингибирования иммунных контрольных точек. RX518 нацелен на и активирует глюкокортикоид-индуцированный рецептор фактора некроза опухоли (GITR), член суперсемейства рецепторов TNF, который экспрессируется на поверхности нескольких типов иммунных клеток, включая регуляторные Т-клетки, эффекторные Т-клетки, В-клетки, естественные киллеры (NK) и активированные дендритные клетки. Таким образом, в одном из вариантов осуществления соединение(я) формулы (I) могут применяться в комбинации с IMP321, лирилумабом и/или BMS 986016.

Антитела к PD-1, которые могут применяться в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленным: ниволумаб /MDX-1106/BMS-936558/ONO1152, полностью человеческое моноклональное антитело IgG4 к PD-1; пидилизумаб (MDV9300/CT-011), гуманизированное моноклональное антитело IgG1; пембролизумаб (MK-3475/пембролизумаб/ламбролизумаб), гуманизированное моноклональное антитело IgG4; дурвалумаб (MEDI-4736) и атезолизумаб. Антитела к PD-L1, которые могут применяться в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включают, не ограничиваясь

перечисленным: авелумаб; BMS-936559, полностью человеческое антитело IgG4; атезолизумаб (MPDL3280A/RG-7446), человеческое моноклональное антитело; MEDI4736; MSB0010718C и MDX1105-01.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер вводят в комбинации с антителом к PD-1 ниволумабом, пембролизумабом и/или пидилизумабом нуждающемуся в этом пациенту. В одном из вариантов осуществления антитело к PD-L1, подходящее для применения в комбинации с соединением формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, сольватом или таутомером, представляет собой BMS-936559, атезолизумаб или авелумаб. В одном из вариантов осуществления иммуномодулирующий агент ингибирует сигнальный путь иммунной контрольной точки. В еще одном варианте осуществления сигнальный путь иммунной контрольной точки выбран из CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 и PD-1. Дополнительные антитела, которые могут применяться в комбинации с соединением формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью, стереоизомером, смесью стереоизомеров, сольватом или таутомером в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включают антитела к PD-1 и к PD-L1, раскрытые в патентах США № 8,008,449 и 7,943,743, соответственно.

В одном из вариантов осуществления один или более дополнительных терапевтических агентов представляют собой противовоспалительный агент. В некоторых других вариантах осуществления противовоспалительный агент представляет собой ингибитор фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). В контексте настоящего документа термины «TNF-альфа», «TNF- α » и «TNF- α » являются взаимозаменяемыми. TNF- α представляет собой провоспалительный цитокин, секретируемый в основном макрофагами, но также и множеством других типов клеток, включая лимфоидные клетки, тучные клетки, эндотелиальные клетки, с, жировую ткань, фибробласты и нервную ткань. TNF- α также известен как индуцируемый эндотоксином фактор в сыворотке крови, кахектин и фактор, индуцирующий дифференцировку. Семейство фактора некроза опухоли (TNF) включает TNF-альфа, TNF-бета, лиганд CD40 (CD40L), Fas-лиганд (FasL), TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL) и LIGHT (гомологичный лимфотоксинам, демонстрирует индуцибельную экспрессию и конкурирует с гликопротеином D HSV в отношении HVEM, рецептора, экспрессируемого T-лимфоцитами), которые представляют собой некоторые из наиболее важных цитокинов, участвующих, помимо других физиологических процессов, в системном воспалении, лизисе опухоли, апоптозе и иницировании реакции острой фазы.

Вышеупомянутые терапевтические агенты при использовании в комбинации с описанным в настоящем документе соединением(ями) могут применяться, например, в количествах, указанных в справочных руководствах, например, в Physicians Desk Reference (Настольном

справочнике врача), или в количествах, обычно известных квалифицированному медработнику, т. е. специалисту в данной области техники. В способах согласно настоящему изобретению такой другой терапевтический агент(ы) может быть введен до, одновременно с или после введения соединения(ий) формулы (I). Некоторые другие терапевтические агенты могут быть объединены в
5 единый препарат или набор, если это возможно. Например, таблетки, капсулы или жидкие препараты могут быть объединены с другими таблетками, капсулами или жидкими препаратами в один препарат или схему с фиксированными дозами или комбинированный препарат или схему. Другие комбинации могут быть введены по отдельности, одновременно или иным образом.

Комбинированная терапия HBV

10 В отдельных вариантах осуществления предложен способ лечения или предупреждения инфекции HBV у человека, имеющего инфекцию или подверженного риску заражения, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров,
15 сольвата или таутомера, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения инфекции HBV у человека, имеющего инфекцию или подверженного
20 риску заражения, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов.

25 В отдельных вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения инфекции HBV, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, в комбинации с терапевтически эффективным
30 количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, подходящих для лечения инфекции HBV.

В отдельных вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую
35 соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. В отдельных вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой

формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В дополнительных вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов могут быть разными терапевтическими агентами, выбранными из одного и того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов.

Назначение комбинированной терапии HBV

В отдельных вариантах осуществления, когда соединение, раскрытое в настоящем документе, применяют в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, как описано выше, компоненты композиции вводят в виде схемы одновременного или последовательного введения. При последовательном введении комбинация может быть введена за два или более введений.

Совместное введение соединения, раскрытого в настоящем документе, с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, как правило, относится к одновременному или последовательному введению соединения, раскрытого в настоящем документе, и одного или более дополнительных терапевтических агентов, так что в организме пациента присутствуют терапевтически эффективные количества каждого агента.

Совместное введение включает введение единичных доз соединений, раскрытых в настоящем документе, до или после введения единичных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов. Соединение, раскрытое в настоящем документе, может быть введено по прошествии нескольких секунд, минут или часов после введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу соединения, раскрытого в настоящем документе, а затем, по прошествии нескольких секунд или минут, вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В качестве альтернативы, в других вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем вводят единичную дозу соединения, описанного в настоящем документе, по прошествии нескольких секунд или минут. В некоторых вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу соединения, раскрытого в настоящем документе, а затем, по прошествии нескольких часов (например, 1-12 часов), вводят единичную дозу одного или более

дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах осуществления сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем, по прошествии нескольких часов (например, 1-12 часов), вводят единичную дозу соединения, раскрытого в данном документе.

5 В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, объединено с одним или более дополнительными терапевтическими средствами в единичной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

10 В отдельных вариантах осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер изготавливают в форме таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, пригодных для лечения вируса гепатита В (HBV). В некоторых вариантах осуществления таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения вируса гепатита В (HBV).

15 В отдельных вариантах осуществления такие таблетки подходят для приема один раз в сутки.

Описанные в настоящем документе соединения можно использовать или комбинировать с одним или более из химиотерапевтического агента, иммуномодулятора, иммунотерапевтического агента, терапевтического антитела, терапевтической вакцины, биспецифического антитела и «антителоподобного» терапевтического белка (такого как DART®, Duobodies®, Bites®, XmAb®, TandAb®, производные Fab), конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), модификаторов генов или редакторов генов (таких как CRISPR Cas9, нуклеазы с цинковыми пальцами, хоминг-эндонуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточной терапии, такой как CAR-T (химерный антигенный рецептор Т-клеток) и агент TCR-T (сконструированный Т-клеточный рецептор) или любой их комбинации.

20

25

В вышеупомянутых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент против HBV. Например, дополнительный терапевтический агент может быть выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для лечения HBV, других лекарственных средств для лечения вируса гепатита В (HBV), ингибиторов 3-диоксигеназы (IDO), антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, модулятора аполипопротеина А1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора, ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK), антагониста хемокина CCR2, ингибиторов CD137, ингибиторов CD160, ингибиторов CD305, агониста и модулятора CD4, соединений, нацеленных на HBsAg, соединений, нацеленных на коровый антиген гепатита В (HBcAg), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), ингибиторов циклофилина, цитокинов, ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipr4), ингибитора ДНК-полимеразы, модулятора эндонуклеазы, эпигенетических модификаторов,

30

35

агониста рецептора фарнезоида X, модификаторов или редакторов генов, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, антител к HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, ингибиторов репликации HBV, ингибиторов РНКазы HBV, вакцин против HBV, ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов HBx, модулятора большого белка оболочки гепатита В, стимулятора большого белка оболочки гепатита В, модулятора структурного белка гепатита В, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов секреции или сборки поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов антигена Е вируса гепатита В, ингибиторов репликации вируса гепатита В, ингибитора структурного белка вируса гепатита, ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1, ингибитора гиалуронидазы, ингибиторов IAP, агониста IL-2, агониста IL-7, агониста иммуноглобулина, модулятора иммуноглобулина G, иммуномодуляторов, индоламина-2, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, агониста интерферона, лиганда интерферона альфа 1, лиганда интерферона альфа 2, модулятора лиганда интерферона альфа 5, лиганда интерферона альфа, модулятора лиганда интерферона альфа, лигандов рецептора интерферона альфа, лиганда интерферона бета, лиганда интерферона, модулятора рецептора интерферона, лиганда интерлейкина-2, ингибиторов ірі4, ингибиторов лизиндеметилазы, ингибиторов гистондеметилазы, ингибиторов KDM5, ингибиторов KDM1, ингибиторов члена 1 подсемейства G лектиноподобных рецепторов киллерных клеток, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, активаторов рецептора лимфотоксина-бета, агентов для генной терапии на основе микроРНК (мкРНК), модуляторов Axl, модуляторов B7-H3, модуляторов B7-H4, модуляторов CD160, модуляторов CD161, модуляторов CD27, модуляторов CD47, модуляторов CD70, модуляторов GITR, модуляторов HEVEM, модуляторов ICOS, модуляторов Meig, модуляторов NKG2A, модуляторов NKG2D, модуляторов OX40, модуляторов SIRP-альфа, модуляторов TIGIT, модуляторов Tim-4, модуляторов Tug1, ингибиторов Na⁺-таурохолат котранспортирующего полипептида (NTCP), ингибиторов рецептора естественных киллеров 2B4, стимулятора гена NOD2, ингибитора нуклеопротеинов, модуляторов нуклеопротеинов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, ингибитора пептидилпролилизомеразы, ингибиторов фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K), белков рекомбинантного сквенджер-рецептора А (SRA), рекомбинантного тимозина альфа-1, стимулятора гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора рибонуклеазы, ингибитора РНК/ДНК-полимеразы, коротких интерферирующих РНК (киРНК), коротких синтетических шпилечных РНК (ксшРНК), ингибитора гена SLC10A1, миметиков SMAC, ингибитора тирозинкиназы Src, стимулятора агонистов гена интерферона (STING), стимуляторов NOD1, ингибитора поверхностного гликопротеина Т-клеток CD28, модулятора поверхностного гликопротеина Т-клеток CD8, агониста тимозина, лиганда тимозина альфа 1, ингибиторов Tim-3, агониста TLR-3, агониста TLR-7, агониста TLR-9, стимулятора гена TLR9, модуляторов toll-подобного рецептора (TLR), ингибитора вирусной рибонуклеотидредуктазы, нуклеаз с цинковыми пальцами или синтетических нуклеаз (TALEN), и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения вируса гепатита В (HBV) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством одного или более агентов против HCV, таких как ингибитор NS5A, ингибитор NS5B, ингибитор NS3 или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения инфекции вируса гепатита В (HBV) у нуждающегося в этом человека, включающий введение пациенту эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством ингибитора NS5A. В некоторых вариантах осуществления ингибитор NS5A представляет собой ледипасвир или велпатасвир. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения инфекции вируса гепатита В (HBV) у нуждающегося в этом человека, включающий введение пациенту эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством ингибитора NS5B. В некоторых вариантах осуществления ингибитор NS5B представляет собой софосбувир или мерицитабин. В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения инфекции вируса гепатита В (HBV) у нуждающегося в этом человека, включающий введение пациенту эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством ингибитора NS3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор NS3 представляет собой воксилапревир.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством как эффективного количества ингибитора NS5A, так и эффективного количества ингибитора NS5B. В некоторых вариантах осуществления ингибитор NS5A представляет собой ледипасвир, а ингибитор NS5B представляет собой софосбувир. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством комбинации фиксированных доз ингибитора NS5A и ингибитора NS5B. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством комбинации фиксированных доз ледипасвира и софосбувира (например, 90 мг ледипасвира/400 мг софосбувира). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством HARVONI®. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством комбинации фиксированных доз велпатасвира и софосбувира (например, 100 мг велпатасвира /400 мг софосбувира). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством EPCLUSA®.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из таблицы 1А или таблицы 1В в комбинации с эффективным количеством как эффективного количества ингибитора NS5А, так и эффективного количества ингибитора NS5В. В некоторых вариантах осуществления ингибитор NS5А представляет собой ледипасвир, а ингибитор NS5В представляет собой софосбувир. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из таблицы 1А или таблицы 1В в комбинации с эффективным количеством комбинации фиксированных доз ингибитора NS5А и ингибитора NS5В. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из таблицы 1А или таблицы 1В в комбинации с эффективным количеством комбинации фиксированных доз ледипасвира и софосбувира (например, 90 мг ледипасвира/400 мг софосбувира). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из таблицы 1А или таблицы 1В в комбинации с эффективным количеством HARVONI®. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из таблицы 1А или таблицы 1В в комбинации с эффективным количеством комбинации фиксированных доз велпатасвира и софосбувира (например, 100 мг велпатасвира/400 мг софосбувира). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из таблицы 1А или таблицы 1В в комбинации с эффективным количеством EPCLUSA®.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством как эффективного количества ингибитора NS5А, так и эффективного количества ингибитора NS5В, и, необязательно, ингибитором NS3. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством софосбувира, велпатасвира и воксилапревира (например, 400 мг софосбувира/100 мг велпатасвира/100 мг воксилапревира). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе (таблица 1А или таблица 1В) в комбинации с эффективным количеством VOSEVI™.

В отдельных вариантах осуществления соединение формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер изготавливают в форме таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, пригодных для лечения вируса гепатита В (HBV). В отдельных вариантах осуществления таблетка может содержать еще один активный ингредиент для лечения вируса гепатита В (HBV), такой как ингибитор 3-диоксигеназы (IDO), модулятор аполипопротеина А1, ингибиторы аргиназы, ингибиторы В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора, ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК), антагонист хемокина CCR2, ингибиторы CD137, ингибиторы CD160, ингибиторы CD305, агонист и модулятор CD4, соединения, нацеленные на HBcAg, соединения, нацеленные на коровый антиген гепатита В (HBcAg), аллостерические модуляторы корового белка, ингибиторы ковалентно замкнутой

кольцевой ДНК (кзкДНК), ингибиторы циклофилина, ингибиторы цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ірі4), ингибитор ДНК-полимеразы, модулятор эндонуклеазы, эпигенетические модификаторы, агонист рецептора фарнезоида X, ингибиторы HBsAg, ингибиторы секреции или сборки HBsAg, ингибиторы ДНК-полимеразы HBV, ингибиторы репликации HBV, ингибиторы РНКазы HBV, ингибиторы проникновения вируса HBV, ингибиторы HBx, модулятор большого белка оболочки гепатита В, стимулятор большого белка оболочки гепатита В, модулятор структурного белка гепатита В, ингибиторы поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторы секреции или сборки поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторы антигена Е вируса гепатита В, ингибиторы репликации вируса гепатита В, ингибитор структурного белка вируса гепатита, ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1, ингибитор гиалуронидазы, ингибиторы IAP, агонист ІL-2, агонист ІL-7, иммуномодуляторы, ингибиторы индоламина-2, ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, лиганд интерлейкина-2, ингибиторы ірі4, ингибиторы лизиндеметилазы, ингибиторы гистондеметилазы, ингибиторы KDM1, ингибиторы KDM5, ингибиторы члена 1 подсемейства G лектиноподобных рецепторов киллерных клеток, ингибиторы гена 3 активации лимфоцитов, активаторы рецептора лимфотоксина-бета, модуляторы Ax1, модуляторы B7-H3, модуляторы B7-H4, модуляторы CD160, модуляторы CD161, модуляторы CD27, модуляторы CD47, модуляторы CD70, модуляторы GITR, модуляторы HEVEM, модуляторы ICOS, модуляторы Mer, модуляторы NKG2A, модуляторы NKG2D, модуляторы OX40, модуляторы SIRP-альфа, модуляторы TIGIT, модуляторы Tim-4, модуляторы Туго, ингибиторы Na⁺-гаурахолат котранспортирующего полипептида (NTCP), ингибиторы рецептора естественных киллеров 2B4, стимулятор гена NOD2, ингибитор нуклеопротеинов, модуляторы нуклеопротеинов, ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибитор пептидилпролизомеразы, ингибиторы фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K), стимулятор гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор рибонуклеазы, ингибитор РНК-ДНК-полимеразы, ингибитор гена SLC10A1, миметики SMAC, ингибитор тирозинкиназы Src, стимулятор агонистов гена интерферона (STING), стимуляторы NOD1, ингибитор поверхностного гликопротеина Т-клеток CD28, модулятор поверхностного гликопротеина Т-клеток CD8, агонист тимозина, лиганд тимозина альфа 1, ингибиторы Tim-3, агонист TLR-3, агонист TLR-7, агонист TLR-9, стимулятор гена TLR9, модуляторы Toll-подобного рецептора (TLR), ингибитор вирусной рибонуклеотидредуктазы и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно настоящему изобретению или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из комбинированных лекарственных средств для лечения вируса гепатита В (HBV), вакцин против HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, иммуномодуляторов, модуляторов Toll-подобных рецепторов (TLR), лигандов рецепторов интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы,

ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса HBV, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, модуляторов эндонуклеаз с помощью коротких интерферирующих РНК (киРНК) и днРНКи, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов антигена Е HBV, ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов рецептора фарнезоида X, антител к HBV, антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов пути индоламин-2, 3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (ВТК), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации HBV, ингибиторов аргиназы и других препаратов против HBV.

Комбинированные лекарственные средства для лечения HBV

Примеры комбинированных лекарственных средств для лечения HBV включают TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); ABX-203, ламивудин и ПЭГ-IFN-альфа; ABX-203 адефовир и ПЭГ-IFN-альфа; и INO-1800 (INO-9112 и RG7944).

Другие лекарственные средства для лечения HBV

Примеры других лекарственных средств для лечения HBV включают альфа-гидрокситрополон, амдоксовир, нуклеозиды бета-гидроксицитозина, AL-034, CCC-0975, элвацитабин, эзетимиб, циклоспорин А, гентиопикрин (гентиопикрозид), JNJ-56136379, нитазоксанид, биринапант, NJK14047, NOV-205 (моликсан, ВAM-205), олиготид, мивотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ка Shu Ning, аллоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеаноловую кислоту, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пикрозид, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, восстановленный глутатион, RO-6864018, RG-7834, UB-551 и ZH-2N, и соединения, раскрытые в US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) и US2015031687A (Roche).

Вакцины против HBV

Вакцины против HBV включают как профилактические, так и терапевтические вакцины. Примеры профилактических вакцин против HBV включают Vaxelis, Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, вакцину DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), вакцину DTwP-HepB-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, профилактическую

вакцину против гепатита В (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B[®], рекомбинантную вакцину против гепатита В (внутримышечная, Kangtai Biological Products), рекомбинантную вакцину против гепатита В (дрожжи *Hansensual polymorpha*, внутримышечная, Hualan Biological Engineering), вакцину на основе рекомбинантного поверхностного антигена гепатита, Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Нер В, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Нер В-Hib, Pentabio Vaksin DTP-НВ-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvac, вакцину DTP-Hib-HBV, вакцину DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, вакцину DTwP-Нер В-Hib, Bilive, Нераvax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-НерВ-Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, вакцину rhHBsAG, пентавалентную вакцину HBI, LBVD, Infanrix HeXa и вакцину DTaP-rHB-Hib.

Примеры терапевтических вакцин против HBV включают комплекс HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Нер-В, NASVAC, abi-НВ (внутривенная), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, пептидную вакцину (эпсилон-РА-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, вакцину im/TriGrid/антиген, вакцину с адьювантом Mega-CD40L, НерВ-ν, RG7944 (INO-1800), терапевтическую вакцину на основе рекомбинантных VLP (против инфекции HBV, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050 и Lm HBV.

Ингибиторы ДНК-полимеразы HBV

Примеры ингибиторов ДНК-полимеразы HBV включают адефовир (HEPSERA[®]), эмтрицитабин (EMTRIVA[®]), тенофовира дизопроксила фумарат (VIREAD[®]), тенофовира алафенамид, тенофовир, тенофовир дизопроксил, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дипивоксил, тенофовира дипивоксила фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир, CMX-157, безифовир, энтекавир (BARACLUDGE[®]), энтекавира малеат, телбивудин (TYZEKA[®]), прадефовир, клевудин, рибавирин, ламивудин (EPIVIR-HBV[®]), фосфазид, фамцикловир, фузолин, метакавир, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовира дизопроксила аспартат, тенофовира дизопроксила оротат и HS-10234.

Иммуномодуляторы

Примеры иммуномодуляторов включают ринтатолимод, имидола гидрохлорид, ингарон, дермавир, плаквенил (гидроксихлорохин), пролейкин, гидроксимочевину, микофенолата мофетил (MPA) и его сложноэфирное производное микофенолата мофетил (MMF), WF-10, ribavirin, IL-12, INO-9112, полимер полиэтиленимин (PEI), Герон, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765, AIC-649 и IR-103.

35 *Модуляторы Toll-подобных рецепторов (TLR)*

Модуляторы TLR включают модуляторы TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 и TLR13. Примеры модуляторов TLR3 включают ринтатолиמוד, поли-ICLC, RIBOXXON[®], Ароххим, RIBOXXIM[®], IPH-33, МСТ-465, МСТ-475, GS-9688 и ND-1.1.

5 Примеры модуляторов TLR7 включают GS-9620, GSK-2245035, имиквимод, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, МСТ-465, MEDI-9197, 3М-051, SB-9922, 3М-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, RG-7854 и соединения, раскрытые в US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) и US20090047249 (Gilead Sciences).

10 Примеры модуляторов TLR8 включают мотололиמוד, резиквимод, 3М-051, 3М-052, МСТ-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463 и соединения, раскрытые в US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma),
15 US20140275167 (Novira Therapeutics) и US20130251673 (Novira Therapeutics).

Примеры модуляторов TLR9 включают ВВ-001, ВВ-006, СУТ-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолиמוד, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефтолиמוד (MGN-1703), литенимод и СУТ-003-QbG10.

20 *Лиганды рецепторов интерферона альфа*

Примеры лигандов рецептора интерферона альфа включают интерферон альфа-2b (INTRON A[®]), пегилированный интерферон альфа-2a (PEGASYS[®]), ПЭГилированный интерферон альфа-1b, интерферон альфа 1b (HAPGEN[®]), Veldona, Infracure, Roferon-A, Y-образный ПЭГ-интерферон альфа-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Algeron, Alfarona, Ingaron (интерферон
25 гамма), rSIFN-co (соединение рекомбинантного интерферона), Y-образный ПЭГ-интерферон альфа-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, пэгинтерферон альфа-2b (PEG-INTRON[®]), Bioferon, Novaferon, Inmutag (инферон), MULTIFERON[®], интерферон альфа-n1 (HUMOFERON[®]), интерферон бета-1a (AVONEX[®]), Shaferon, интерферон альфа-2b (Аххо), Alfaferone, интерферон альфа-2b (BioGenetic Pharma), интерферон-альфа 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A,
30 BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, PDferon-B, интерферон альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), интерферон альфа 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHer, интерферон альфа 2b (Zydus-Cadila), интерферон альфа 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, интерферон альфа-2b (Amega), интерферон альфа-2b (Virchow), ропэгинтерферон альфа-2b, rHSA-IFN альфа-2a (слитый белок рекомбинантного человеческого сывороточного альбумина
35 и интерферона альфа 2a), rHSA-IFN альфа 2b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-(1b, 2a, 2b), пэгинтерферон альфа-2b (Amega), пэгинтерферон альфа-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферон альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon,

Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN альфа-2b, SFR-9216 и Interapo (Interapa).

Ингибиторы гиалуронидазы

Примеры ингибиторов гиалуронидазы включают астодример.

5 *Ингибиторы поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg)*

Примеры ингибиторов HBsAg включают HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 и REP-006 и REP-9AC'.

Примеры ингибиторов секреции HBsAg включают BM601.

10 *Ингибиторы цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ip14)*

Примеры ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ip14) включают AGEN-2041, AGEN-1884, ипилимумаб, белатацепт, PSI-001, PRS-010, моноклональные антитела Probody, тремелимумаб и JHL-1155.

Ингибиторы циклофилина

15 Примеры ингибиторов циклофилина включают CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175 и соединения, раскрытые в US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences) и US20130344029 (Gilead Sciences).

Ингибиторы проникновения вируса HBV

20 Примеры ингибиторов проникновения вируса HBV включают Myocludex B.

Антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на вирусную мРНК

Примеры антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, включают ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, RG-6004.

Короткие интерферирующие РНК (киРНК) и днРНКи.

25 Примеры киРНК включают ТКМ-HBV (ТКМ-НерВ), ALN-HBV, SR-008, НерВ-nRNA и ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

Примеры ДНК-направленной РНК интерференции (днРНКи) включают ВВ-НВ-331.

Модуляторы эндонуклеаз

Примеры модуляторов эндонуклеаз включают PGN-514.

30 *Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы*

Примеры ингибиторов рибонуклеотидредуктазы включают тримидокс.

Ингибиторы антигена E HBV

Примеры ингибиторов антигена E HBV включают вогонин.

Ингибиторы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК)

Примеры ингибиторов кзкДНК включают BSBI-25 и CHR-101.

5 *Агонист рецептора фарнезоида X*

Примером агониста рецептора фарнезоида x является EYP-001.

Антитела к HBV

Примеры антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, включают GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN и терапию полностью
10 человеческими моноклональными антителами (против инфекции вируса гепатита В, Humabs BioMed). Примеры антител к HBV, включая моноклональные антитела и поликлональные антитела, включают Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (гипериммунное против гепатита В), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, иммуноглобулин к гепатиту В (внутривенный, рН4, против инфекции HBV, Shanghai RAAS Blood Products) и Fovepta
15 (BT-088). Полностью человеческие моноклональные антитела, такие как HBC-34.

Антагонисты хемокинов CCR2

Примеры антагонистов хемокина CCR2 включают пропагерманий.

Агонисты тимозина

Примеры агонистов тимозина включают тимальфазин, рекомбинантный тимозин альфа 1
20 (GeneScience).

Цитокины

Примеры цитокинов включают рекомбинантный IL-7, CYT-107, интерлейкин-2 (IL-2, Immunex), рекомбинантный человеческий интерлейкин-2 (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24 и целмолейкин.

25 *Модуляторы нуклеопротеинов*

Модуляторы нуклеопротеинов могут представлять собой ингибиторы коровых или капсидных белков HBV. Примеры модуляторов нуклеопротеинов включают AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, морфотиадина мезилат, JNJ-379, RG-7907, ABI-N0731, ABI-N2158 и DVR-23.

Примеры ингибиторов капсида включают соединения, раскрытые в US2014/0275167 (Novira Therapeutics), US2013/0251673 (Novira Therapeutics), US2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015059212 (Janssen),

WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US2015/0225355 (Novira), US2014/0178337 (Novira), US2015/0315159 (Novira), US2015/0197533 (Novira), US2015/0274652 (Novira), US2015/0259324, (Novira), US2015/0132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350
 5 (Janssen), WO2013144129 (Roche).

Стимулятора гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой

Примеры стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, включают SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 и ORI-7170, RGT-100.

Стимуляторы NOD2

10 Примеры стимуляторов NOD2 включают SB-9200.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

Примеры ингибиторов PI3K включают иделалисиб, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, бупарлисиб, CDZ-173, CLR-457, пиктилизиб, нератиниб, ригосертиб, ригосертиб натрия, EN-3342, TGR-1202, альпелисиб, дувелисиб, IPI-549, UCB-5857, тазелисиб, XL-765, гедатолисиб, ME-401,
 15 VS-5584, копанлисиб, оротат CAI, перифозин, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулисиб, GSK-2269557, GSK -2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, пиларалисиб, BAY-1082439, пуквитиниба мезилат, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV- 1729, сонолисиб, LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, теналисиб, воксталисиб и CLR-1401.

Ингибиторы пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO)

20 Примеры ингибиторов IDO включают эпикадостат (INCB24360), резминоостат (4SC-201), индоксимод, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218 и соединения, раскрытые в US2010/0015178 (Incyte), US2016/137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) и WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).

Ингибиторы PD-1

25 Примеры ингибиторов PD-1 включают ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110 и mDX-400.

Ингибиторы PD-L1

Примеры ингибиторов PD-L1 включают атезолизумаб, авелумаб, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014,
 30 CX-072 и BMS-936559.

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с соединениями, такими как раскрытые в WO2018026971, US20180044329, US20180044305,

US20180044304, US20180044303, US20180044350, US20180057455, US20180057486, US20180045142, WO20180044963, WO2018044783, WO2018009505, WO20180044329, WO2017066227, WO2017087777, US20170145025, WO2017079669, WO2017070089, US2017107216, WO2017222976, US20170262253, WO2017205464, US20170320875, 5 WO2017192961, WO2017112730, US20170174679, WO2017106634, WO2017202744, WO2017202275, WO2017202273, WO2017202274, WO2017202276, WO2017180769, WO2017118762, WO2016041511, WO2016039749, WO2016142835, WO2016142852, WO2016142886, WO2016142894 и WO2016142833.

Рекомбинантный тимозин альфа-1

10 Примеры рекомбинантного тимозина альфа-1 включают NL-004 и ПЭГилированный тимозин альфа-1.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)

Примеры ингибиторов BTK включают ABBV-105, акалабрутиниб (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, дазатиниб, ибрутиниб, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML- 15 319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, спебрутиниб, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025 и соединения, раскрытые в US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) и US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Ингибиторы KDM

20 Примеры ингибиторов KDM5 включают соединения, раскрытые в WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) и US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel).

25 Примеры ингибиторов KDM1 включают соединения, описанные в US9186337B2 (Oryzon Genomics) и GSK-2879552, RG-6016, ORY-2001.

Ингибиторы репликации HBV

Примеры ингибиторов репликации вируса гепатита В включают изотиафлудин, IQP-HBV, RM-5038 и Xingantie.

30 *Ингибиторы аргиназы*

Примеры ингибиторов аргиназы включают CB-1158, C-201 и резминолат.

Генная терапия и клеточная терапия

Генная терапия рака и клеточная терапия, включая генетическую модификацию для сайленсинга гена; генетические подходы к непосредственному уничтожению раковых клеток;

инфузию иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на инфицированные клетки, или активации собственной иммунной системы пациента для уничтожения инфицированных клеток или поиска и уничтожения инфицированных клеток; генетические подходы к модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенной иммунологической реактивности против инфекции.

Редакторы генов

Система редактирования генома выбрана из группы, состоящей из системы CRISPR/Cas9, системы нуклеаз с цинковыми пальцами, системы TALEN, системы хоминг-эндонуклеаз и системы мегануклеаз; например, элиминация кзкДНК посредством направленного расщепления и изменение одного или более вирусных генов вируса гепатита В (HBV). Изменение (например, нокаут и/или нокадаун) гена *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* или *SP* относится к (1) снижению или устранению экспрессии гена *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* или *SP*, (2) вмешательству в функцию белка *Precore*, *Core*, *X*-белка, длинного поверхностного белка, среднего поверхностного белка, *S*-белка (также известного как антиген HBs и HBsAg), белка полимеразы и/или сплайсированного белка гепатита В (HBe, HBc, HBx, PreS1, PreS2, S, Pol и/или HBSP, или (3) снижению или устранению внутриклеточных, сывороточных и/или внутрипаренхиматозных уровней белков HBe, HBc, HBx, LHBs, MHBs, SHBs, Pol и/или HBSP. Нокадаун одного или более из генов *PreC*, *C*, *X*, *PreSI*, *PreS2*, *S*, *P* и/или *SP* осуществляется путем нацеливания на ген(ы) внутри кзкДНК HBV и/или интегрированной ДНК HBV.

CAR-T клеточная терапия

Популяция иммунных эффекторных клеток, сконструированная для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), где CAR содержит домен, связывающий антиген HBV. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4⁺ Т-клетку, CD8⁺ Т-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными.

TCR-T-клеточная терапия

Т-клетки, экспрессирующие HBV-специфические Т-клеточные рецепторы. TCR-T-клетки сконструированы для нацеливания на пептиды, происходящие из HBV, присутствующие на поверхности инфицированных вирусом клеток.

Т-клетки, экспрессирующие TCR, специфичный к поверхностному антигену HBV (HBsAg).

Терапия TCR-T, направленная на лечение HBV, например, LTCR-H2-1

Комбинированная терапия HBV

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®). В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®). В одном из вариантов осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами и фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

Комбинированная терапия ингибиторами ДНК-полимеразы HBV

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с ингибитором полимеразы ДНК HBV. В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR, лигандов рецептора интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, рекомбинантного IL-7, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, соединений, нацеленных на HBsAg, ингибиторов циклофилина, вакцин HBV, ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, кРНК, агентов для генной терапии на основе мРНК, модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов антигена E вируса гепатита В, рекомбинантных белков SRA, ингибиторов киназы src, ингибиторов HBx,

ингибиторов кзкДНК, ксшРНК, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на
 поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и “антителоподобные”
 терапевтические белки (такие как DART[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAb[®], TandAb[®],
 производные Fab или TCR-подобные антитела), антагонисты хемокина CCR2, агонисты тимозина,
 5 цитокины, модуляторы нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV),
 стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I подобных
 рецепторов, стимуляторов NOD2, стимуляторов NOD1, ингибиторов аргиназы, агонистов STING,
 ингибиторов PI3K, активаторов рецептора лимфотоксина бета, ингибиторов рецептора
 естественных киллеров 2B4, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, ингибиторов CD160,
 10 ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4), ингибиторов CD137,
 ингибиторов члена 1 подсемейства G лектиноподобных рецепторов киллерных клеток,
 ингибиторов TIM-3, ингибиторов В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора, ингибиторов CD305,
 ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, рекомбинантного тимозина
 альфа-1, ингибиторов ВТК, модуляторов TIGIT, модуляторов CD47, модуляторов SIRP-альфа,
 15 модуляторов ICOS, модуляторов CD27, модуляторов CD70, модуляторов OX40, эпигенетических
 модификаторов, модуляторов NKG2D, модуляторов Tim-4, модуляторов B7-H4, модуляторов B7-
 H3, модуляторов NKG2A, модуляторов GITR, модуляторов CD160, модуляторов HEVEM,
 модуляторов CD161, модуляторов Axl, модуляторов Mer, модуляторов Туго, модификаторов или
 редакторов генов, таких как CRISPR (включая CRISPR Cas9), нуклеазы с цинковыми пальцами
 20 или синтетические нуклеазы (TALEN), ингибиторов IAP, миметиков SMAC, ингибиторов KDM5,
 ингибиторов IDO и ингибиторов репликации вируса гепатита В.

В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем
 документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически
 приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в
 25 комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV, одним или двумя дополнительными
 терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов,
 модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg,
 терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на
 поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные»
 30 терапевтические белки (такие как DART[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAb[®], TandAb[®],
 производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1,
 индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов
 PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и
 стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами,
 35 выбранными из группы, состоящей из ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов
 NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, нацеленных на поверхностные
 антигены вируса гепатита В, кРНК, агентов для генной терапии на основе мкРНК, ксшРНК,

ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV).

В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DART[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAb[®], TandAb[®], производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2.

В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, кпРНК, агентов для генной терапии на основе мкРНК, ксшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (ингибиторы коровых или капсидных белков HBV).

Комбинированная лекарственная терапия HBV

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDGE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]) или ламивудина (EPIVIR-HBV[®]), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR, лигандов рецептора интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, рекомбинантного IL-7, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, соединений, нацеленных на HBsAg, ингибиторов циклофилина, вакцин HBV, ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, кпРНК, агентов для

генной терапии на основе мкРНК, модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов антигена Е вируса гепатита В, рекомбинантных белков SRA, ингибиторов киназы src, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, ксшРНК, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и

5 биспецифические антитела и “антителоподобные” терапевтические белки (такие как DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, производные Fab или TCR-подобные антитела), антагонисты хемокина CCR2, агонисты тимозина, цитокины, модуляторы нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV), стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I подобных рецепторов, стимуляторов NOD2,

10 стимуляторов NOD1, ингибиторов IDO, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов аргиназы, агонистов STING, ингибиторов PI3K, активаторов рецептора лимфотоксина бета, ингибиторов рецептора естественных киллеров 2B4, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, ингибиторов CD160, ингибиторов ipi4, ингибиторов CD137, ингибиторов члена 1 подсемейства G лектиноподобных рецепторов киллерных клеток, ингибиторов TIM-3, ингибиторов В- и Т-

15 лимфоцитарного аттенуатора, эпигенетических модификаторов, ингибиторов CD305, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, ингибиторов ВТК, модуляторов TIGIT, модуляторов CD47, модуляторов SIRP-альфа, модуляторов ICOS, модуляторов CD27, модуляторов CD70, модуляторов OX40, модуляторов NKG2D, модуляторов Tim-4, модуляторов B7-H4, модуляторов B7-H3, модуляторов NKG2A, модуляторов GITR,

20 модуляторов CD160, модуляторов HEVEM, модуляторов CD161, модуляторов Axl, модуляторов Mег, модуляторов Туго, модификаторов или редакторов генов, таких как CRISPR (включая CRISPR Cas9), нуклеазы с цинковыми пальцами или синтетические нуклеазы (TALEN), ингибиторов IAP, миметиков SMAC, ингибиторов KDM5 и ингибиторов репликации вируса гепатита В.

25 В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида,

30 тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из пэгинтерферона альфа-2b (PEG-INTRON®), MULTIFERON®, интерферона альфа 1b (HAPGEN®), интерферона альфа-2b (INTRON A®),

35 пегилированного интерферона альфа-2a (PEGASYS®), интерферона альфа-n1 (HUMOFERON®), рибавирина, интерферона бета-1a (AVONEX®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, интерферона альфа-2b (AXXO), Alfaferone, интерферона альфа-2b (BioGeneric Pharma), интерферона-альфа 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG,

BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, интерферона альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), интерферона альфа 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHer, интерферона альфа 2b (Zyudus-Cadila), Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, интерферона альфа-2b (Ameга), интерферона альфа-2b (Virchow), пэгинтерферона альфа-2b (Ameга), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферона альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, интерлейкина-2 (IL-2, Immunex), рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon и целмолейкина.

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDGE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]) или ламивудина (EPIVIR-HBV[®]), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DART[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAb[®], TandAb[®], производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2.

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDGE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]) или ламивудина (EPIVIR-HBV[®]), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, кпРНК, агентов для генной терапии на основе мкРНК, ксшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV).

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDGE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]) или ламивудина (EPIVIR-HBV[®]); одним, двумя или тремя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DART[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAb[®], TandAb[®], производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, кпРНК, агентов для генной терапии на основе мкРНК, ксшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV).

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDGE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]) или ламивудина (EPIVIR-HBV[®]); одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DART[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAb[®], TandAb[®], производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из

ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, кРНК, агентов для генной терапии на основе мкРНК, ксшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV).

5 В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]),
10 тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]) или ламивудина (EPIVIR-HBV[®]); и одним, двумя или тремя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR7, модуляторов TLR8, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки
15 HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DART[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAb[®], TandAb[®], производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных
20 рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO, стимуляторов NOD2, ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, кРНК, агентов для генной терапии на основе мкРНК, ксшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV).

25 В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с соединениями, такими как соединения, раскрытые в публикации заявки на патент США № 2010/0143301 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №2011/0098248 (Gilead
30 Sciences), публикации заявки на патент США №2009/0047249 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №8722054 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №2014/0045849 (Janssen), публикации заявки на патент США №2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), публикации заявки на патент США №2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), публикации заявки на
35 патент США №2008/0234251 (Array Biopharma), публикации заявки на патент США №2008/0306050 (Array Biopharma), публикации заявки на патент США №2010/0029585 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США №2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США №2012/0082658 (Ventirx Pharma),

публикации заявки на патент США №2012/0219615 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США №2014/0066432 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США №2014/0088085 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США №2014/0275167 (Novira Therapeutics), публикации заявки на патент США №2013/0251673 (Novira Therapeutics), патенте США №8513184 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №2014/0030221 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №2013/0344030 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), публикации заявки на патент США №2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), публикации заявки на патент США №2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), публикации заявки на патент США №2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), публикации заявки на патент США №2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), публикации заявки на патент США №2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) и US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel), US9186337B2 (Oryzon Genomics), и другие лекарственные средства для лечения вируса гепатита В (HBV) и их комбинации.

В отдельных вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе (например, любое соединение формулы I), может применяться в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами при любой дозировке соединения формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера (например, от 10 мг до 1000 мг соединения).

В отдельных вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или любой формулы, описанной в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с 5-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров,

сольват или таутомер применяют в комбинации с 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; или 10-30 мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В отдельных вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь

5 стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с 10 мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В отдельных вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с 25 мг тенофовира алафенамида fumarата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, соединение формулы I), может применяться в комбинации с агентами, предложенными в настоящем документе, при любой дозировке соединения (например, от 50 мг до 500 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была приведена конкретно и по отдельности.

15 В отдельных вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с 100-400 мг тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В отдельных вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с от 100 мг до 150 мг; от 100 мг до 200 мг; от 100 мг до 250 мг; от 100 мг до 300 мг; от 100 мг до 350 мг; от 150 мг до 200 мг; от 150 мг до 250 мг; от 150 мг до 300 мг; от 150 мг до 350 мг; от 150 мг до 400 мг; от 200 мг до 250 мг; от 200 мг до 300 мг; от 200 мг до 350 мг; от 200 мг до 400 мг; от 250 мг до 350 мг; от 250 мг до 400 мг; от 350 мг до 400 мг или от 300 мг до 400 мг

25 тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В отдельных вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с 300 мг тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В отдельных вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с 250 мг тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В отдельных вариантах осуществления соединения, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер применяют в комбинации с 150 мг тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Соединение, раскрытое в настоящем документе (например, соединение формулы I), может применяться в комбинации с агентами, предложенными в настоящем документе, при любой

30

35

дозировке соединения (например, от 50 мг до 500 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была приведена конкретно и по отдельности.

В одном из вариантов осуществления предложен набор, содержащий соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами.

В наборах может быть использована любая фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем изобретении, так же, как если бы каждая композиция была специально и отдельно указана как подходящая для использования в наборе.

Синтез

Соединения согласно изобретению могут быть получены с использованием способов, раскрытых в настоящем документе, и их стандартных модификаций, которые будут очевидны из настоящего описания и способов, хорошо известных в данной области техники. В дополнение к изложенным в настоящем документе рекомендациям могут быть использованы общепринятые и хорошо известные методы синтеза. Синтез типичных соединений формулы (I), например, соединений, имеющих структуры, описанные одной или более формулами (I), или других формул или соединений, раскрытых в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера, может быть осуществлен, как описано в приведенных ниже примерах.

Общая схема синтеза

Типичные варианты осуществления соединений в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы с использованием общих схем реакций и/или примеров, описанных ниже. Из приведенного в настоящем документе описания будет очевидно, что общие схемы могут быть изменены путем замены исходных веществ другими веществами, имеющими схожие структуры, с получением продуктов, которые отличаются соответствующим образом. Далее следуют описания синтезов, в которых приведено множество примеров того, как исходные вещества могут варьироваться для получения соответствующих продуктов. Исходные вещества обычно получают из коммерчески доступных источников или синтезируют с использованием опубликованных методов синтеза соединений, которые являются вариантами осуществления настоящего изобретения, где каждую замещающую группу определяют путем изучения структуры соединения, которое необходимо синтезировать. Идентификация конечного продукта обычно позволяет очевидным образом идентифицировать необходимые исходные вещества с помощью простого процесса проверки с учетом приведенных в настоящем документе примеров. Обозначения групп (например, R^1 , R^a , R^b), используемые в схемах реакций в настоящем документе, приведены только с целью иллюстрации, и, если не указано иное, не обязательно

совпадают по названию или функции с обозначениями, используемыми в других источниках для описания соединений формулы (I) или любой формулы, описанной в настоящем документе, или их аспектов или фрагментов.

Параметры реакции синтеза

- 5 Соединение согласно изобретению можно получить из легкодоступных исходных веществ, используя, например, следующие общие методы и способы. Ясно, что в тех случаях, когда указаны типичные или предпочтительные условия осуществления способа (например, температура реакции, время, мольные соотношения реагентов, растворители, давление и т. д.), то также могут быть использованы другие условия осуществления способа, если не указано иное.
- 10 Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью стандартных процедур оптимизации.

- Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области техники, для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп могут быть
- 15 необходимы общепринятые защитные группы. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты с определенных функциональных групп хорошо известны в данной области техники. Например, многие защитные группы описаны в книге T.W. Greene and G.M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York, и источниках, цитируемых в ней.

- 20 Кроме того, соединения согласно изобретению могут содержать один или более хиральных центров. Соответственно, при необходимости такие соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, т. е. в виде индивидуальных энантиомеров или диастереомеров, или в виде смесей, обогащенных стереоизомерами. Все такие стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем данного изобретения, если не указано иное. Чистые
- 25 стереоизомеры (или обогащенные смеси) могут быть получены с использованием, например, оптически активных исходных веществ или стереоселективных реагентов, хорошо известных в данной области техники. В качестве альтернативы, рацемические смеси таких соединений могут быть разделены с использованием, например, хиральной колоночной хроматографии, хиральных разделяющих агентов и т. п.

- 30 Исходные вещества для следующих реакций представляют собой общеизвестные соединения или могут быть получены посредством известных способов или их очевидных модификаций. Например, многие из исходных веществ доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, Висконсин, США). Другие могут быть получены посредством процедур или их очевидных модификаций, описанных в стандартных справочных
- 35 текстах, таких как *Reagents for Organic Synthesis*, Fieser and Fieser, т. 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), *Chemistry of Carbon Compounds*, Rodd, т. 1-5, и *Supplementals* (Elsevier Science Publishers, 1989) *organic Reactions*, т. 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), *Advanced Organic Chemistry*, March

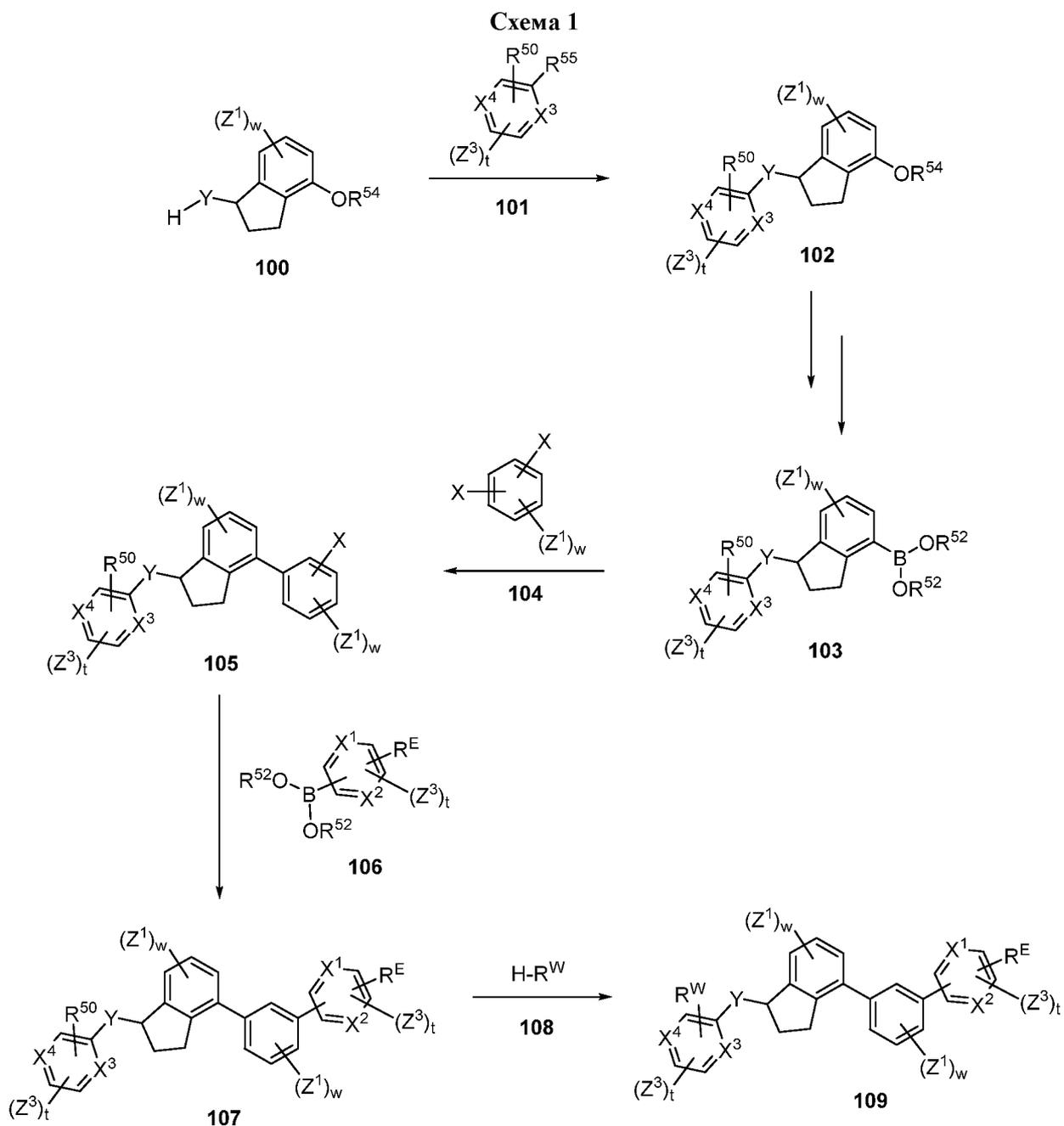
(John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), и Comprehensive Organic Transformations, Larock (VCH Publishers Inc., 1989).

5 Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» или «инертный растворитель» относятся к растворителю, инертному в условиях реакции, описываемой вместе с ними (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран («ТНФ»), диметилформаид («DMF»), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и тому подобное). Если не указано иное, растворители, используемые в реакциях согласно настоящему изобретению, представляют собой инертные органические растворители, и реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота.

10 Термин «в достаточном количестве (q.s.)» означает добавление количества, достаточного для достижения заявленной функции, например, для доведения раствора до желаемого объема (т. е. 100%).

15 Предложенные в настоящем документе соединения могут быть синтезированы согласно общим схемам, приведенным ниже. Следует понимать, что каждое из соединений, показанное на приведенных ниже схемах, может иметь защитные группы на любой стадии, если это необходимо. Стандартные защитные группы хорошо известны специалисту в данной области техники.

20 На схеме 1 показан иллюстративный путь синтеза соединений, предложенных в настоящем документе (например, соединений формулы I). На схеме 1 R^E , R^W , Z^1 , Z^3 , t , w , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено в настоящем документе, Y представляет собой O или NH , каждый R^{52} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, или два R^{52} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, каждый X независимо представляет собой галоген (например, бром), R^{50} представляет собой функциональную группу, способную образовывать ковалентную связь с соединением 108 (например, $-C(O)H$), R^{55} представляет собой уходящую группу (например, галоген), и R^{54} представляет собой водород, подходящую защитную группу
25 и/или уходящую группу с атомом кислорода, с которой она связана.



На схеме 1 подходящее соединение **100** подвергают взаимодействию с соединением **101** в стандартных условиях реакции сочетания. В соединении **100** R^{54} представляет собой подходящую защитную группу, такую как силан (например, TBS). Соединение **102** превращается в соединение **103** путем превращения $-OR^{54}$ в уходящую группу (например, $-OTf$) и подходящего боратного или боранового реагента (например, 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана).

На схеме 1 соединение **103** вступает в реакцию сочетания с соединением **104** в стандартных условиях реакции сочетания, катализируемой металлом (например, с использованием палладиевого катализатора) в подходящем растворителе (например, диоксане, воде и т. д.), необязательно в инертной атмосфере, с получением соединения **105**. Затем соединение **105** вступает в реакцию сочетания с соединением **106** в стандартных условиях

реакции сочетания, катализируемой металлом (например, с использованием палладиевого катализатора) в подходящем растворителе (например, диоксане, воде и т. д.), необязательно в инертной атмосфере, с получением соединения **107**. Затем соединение **107** подвергают взаимодействию с соединением **108** в условиях, подходящих для получения соединения **109**.

- 5 Примеры условий включают, не ограничиваясь перечисленным, восстановительное аминирование, когда R⁵⁰ представляет собой альдегид, а соединение **108** содержит первичный или вторичный амин.

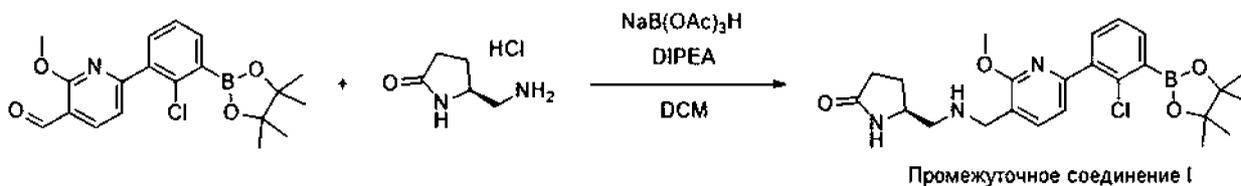
Подходящим образом замещенные соединения **100**, **101**, **104**, **106** и **108** для применения в способах, предложенных в настоящем документе, могут быть приобретены из коммерческих источников или синтезированы известными способами. При необходимости может быть проведено разделение изомеров формулы (I) с использованием стандартных условий хирального разделения/разрешения (например, хроматографии, кристаллизации и т. д).

Примеры

Соединения были названы с использованием номенклатуры ИЮПАК или с использованием ChemBioDraw Ultra версии 14.0. Структуры визуализированы с помощью ChemBioDraw.

В случаях, где получение исходных веществ конкретно не описано, соединения известны или могут быть получены аналогично способам, известным в данной области техники или раскрытым в примерах. Специалисту в данной области техники ясно, что описанные в настоящем документе методики синтеза являются лишь иллюстративными способами получения соединений, описанных в настоящем документе, и что можно использовать другие известные методы и варианты способов, описанных в настоящем документе. Способы или особенности, описанные в различных примерах, могут быть объединены или адаптированы различными способами для обеспечения дополнительных способов получения соединений, описанных в настоящем документе.

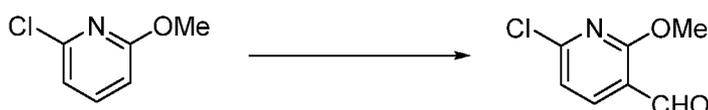
Промежуточное соединение I: (S)-5-((((6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-ил) метил)амино)метил)пирролидин-2-он



6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксиникотинальдегид (0,85 г, 2,28 ммоль) и гидрохлорид (S)-5-(аминометил)пирролидин-2-она (0,68 г, 4,56 ммоль) суспендировали в DCM. Добавляли DIPEA (0,30 г, 2,28 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли триацетоксидборгидрид натрия (1,44 г, 6,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при

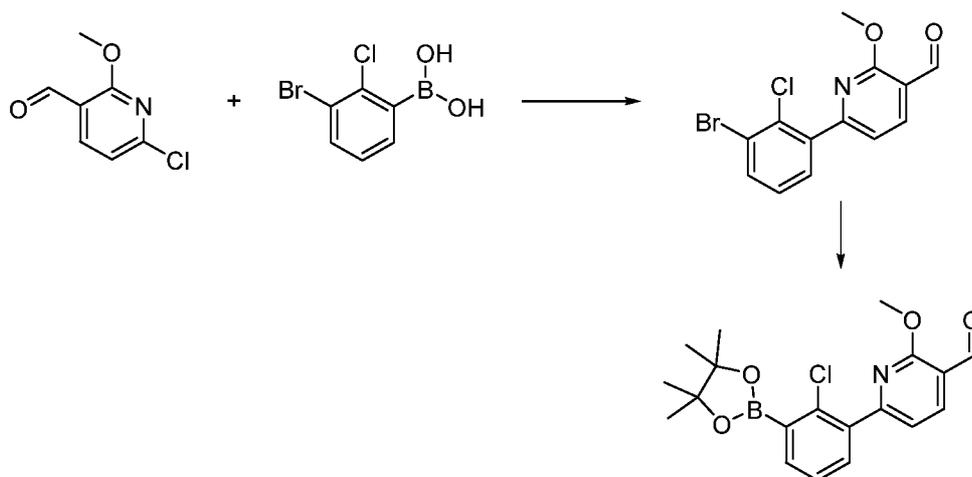
температуре окружающей среды в течение 4 часов. Реакцию гасили водн. NaHCO_3 и интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли рассолом и экстрагировали DCM (50 мл, 2 раза). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (10% MeOH в DCM) с получением (S)-5-((((6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-ил) метил)амино)метил)пирролидин-2-она.

Промежуточное соединение II: 6-хлор-2-метоксиникотинальдегид



К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-метоксипиридина (22,00 г, 143 ммоль) в 500 мл THF при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ добавляли трет-BuLi в пентане (приблизительно 1,6 М, 1,1 экв.) через канюлю в течение 15 минут. После перемешивания при той же температуре в течение 1 часа по каплям добавляли DMF (35,45 мл, 459 ммоль, 3,0 экв.) (первые 12 мл в течение 15 минут, остальное в течение 5 минут). После перемешивания при той же температуре в течение 30 минут реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. Реакцию гасили 1 М водным раствором лимонной кислоты (326 мл) и удаляли THF в вакууме. Водный слой имел pH 4. Твердый осадок отфильтровали, хорошо промыли водой. Твердое вещество растворяли в DCM, сушили над MgSO_4 и фильтровали. Концентрирование дало бледно-желтое твердое вещество. Перекристаллизация из гексанов (36 мл) дала 6-хлор-2-метоксиникотинальдегид. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,16 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,26 (dd, $J = 7,9, 0,7$ Гц, 1H), 4,00 (s, 3H).

Промежуточное соединение III: 6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксиникотинальдегид



6-хлор-2-метоксиникотинальдегид (1,2 г, 7,01 ммоль), (3-бром-2-хлорфенил)бороновую кислоту (1,5 г, 6,38 ммоль), карбонат калия (1,76 г, 12,75 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,37 г, 0,32 ммоль) суспендировали в 30 мл смеси

диоксана и воды 10:1. Смесь барботировали газообразным аргоном в течение 10 минут и нагревали при 95 °С в течение 3 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном (100 мл), водой (50 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой отделяли, а водный слой один раз экстрагировали дихлорметаном (50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества желтого цвета. Желтое твердое вещество измельчали и разбавляли диэтиловым эфиром, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Твердое вещество дважды промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением 6-(3-бром-2-хлорфенил)-2-метоксиникотинальдегида. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,53 – 7,31 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).

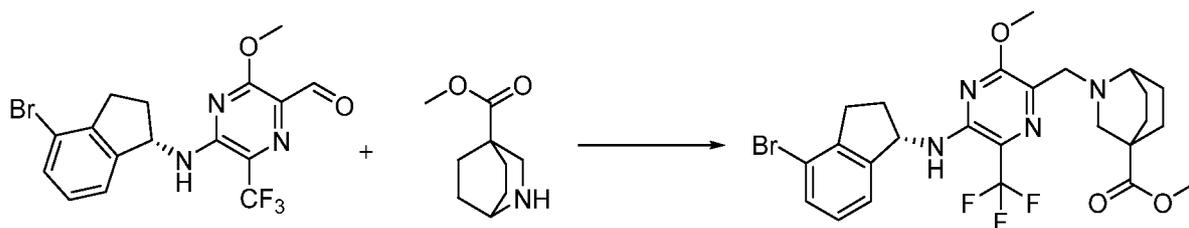
6-(3-бром-2-хлорфенил)-2-метоксиникотинальдегид (720 мг, 2,2 ммоль), бис(пинаколато)диборан (615,85 мг, 2,43 ммоль), ацетат калия (605,85 мг, 6,17 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (182,27 мг, 0,22 ммоль), суспендировали в 20 мл диоксана. Полученную суспензию барботировали аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 95 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc (0-10%) в гексанах, с получением 6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксиникотинальдегида. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,30 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,88 – 7,61 (m, 2H), 7,49 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Промежуточное соединение IV: Гидрохлорид метил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоксилата



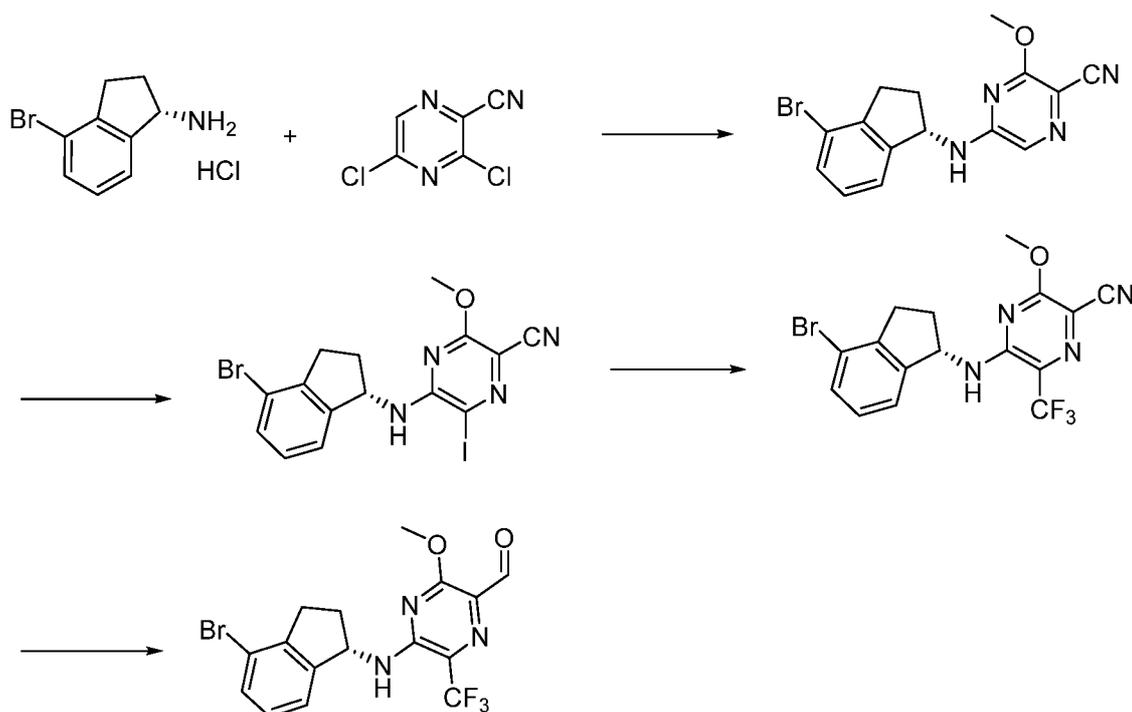
В стеклянной колбе-сборнике дистиллята 10,00 г (0,052 моль) гидрохлорида 2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновой кислоты растворяли в 104 мл сухого метанола и охлаждали раствор на ледяной бане в течение 5 минут. Колбу закрывали резиновой мембраной и присоединяли к линии азота. Внутренняя температура согласно измерениям составила 3 °С, и в этот момент по каплям добавляли 7,76 мл (0,104 моль) тионилхлорида, выдерживая раствор на ледяной бане. После завершения добавления ледяную баню убрали и раствор перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Мембрану удалили и присоединяли конденсатор с водным охлаждением. Раствор перемешивали при 40 °С в течение 2 часов в токе азота. После завершения летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением гидрохлорида метил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоксилата.

Промежуточное соединение V: Метил-(S)-2-((5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат



В стеклянной колбе-сборнике дистиллята 15,00 г (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиазин-2-карбальдегида (0,036 моль) и 9,00 г гидрохлорида 2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоксилата (0,044 моль) растворяли в 150 мл сухого метилТНФ. Одной порцией добавляли 18,8 мл DIPEA и интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. 16,80 г триацетоксиборгидрида натрия (0,079 моль) добавляли небольшими порциями при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 часа в атмосфере азота. После завершения, подтвержденного с помощью ЖХ-МС, реакцию останавливали 300 мл 5% NaHCO₃. Добавляли еще 20 мл метилТНФ и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Затем раствор переносили в делительную воронку и органические вещества экстрагировали 3 раза 100 мл метилТНФ. Органический слой промывали 3 раза рассолом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Остаток загружали в колонку с силикагелем и элюировали 0-100% EtOAc/гексаны с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение VI: (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиазин-2-карбальдегид



(S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метоксипиразин-2-карбонитрил:

Гидрохлорид (S)-4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина (100 г) суспендировали в 500 мл DMF.

Одной порцией добавляли основание Хюнига (154 мл) и охлаждали суспензию на ледяной бане в течение 10 минут. Когда внутренняя температура достигла ~10 °С, по частям добавляли 3,5-

5 дихлорпиразин-2-карбонитрил (73,5 г, 1,05 экв.) в течение 10 минут. В конце добавления внутренняя температура составляла ~25 °С. Ледяную баню удаляли и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин. Добавляли 1 л 25% метилата натрия и нагревали реакционную смесь до внешней температуры 95 °С. Внутренняя температура через 1 час составляла ~80 °С. По прошествии с общей сложности 90 минут реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, 10 а затем охлаждали на ледяной бане в течение 30 минут. По каплям добавляли 1 л воды при охлаждении на ледяной бане в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, дважды промывали водой и сушили твердое вещество в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу с получением (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метоксипиразин-2-карбонитрила.

(S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-6-иод-3-метоксипиразин-2-

15 **карбонитрил:** (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метоксипиразин-2-

карбонитрил (126 г) и ацетат калия (90 г) суспендировали в 2 л уксусной кислоты. После

перемешивания суспензии в течение 15 минут добавляли N-иодсукцинимид (88,7 г) порциями в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали до внутренней температуры 41 °С (внешняя

температура 50 °С) в течение 3 часов. Контролируемым образом добавляли воду (1 л) для

20 облегчения осаждения продукта. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу с получением (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-6-иод-3-метоксипиразин-2-карбонитрила.

(S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-

25 **(трифторметил)пиразин-2-карбонитрил:** (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-6-

иод-3-метоксипиразин-2-карбонитрил (165 г) и CuI (80,1 г) суспендировали в DMF (700 мл). К

суспензии добавляли метил-2-(фторсульфонил)дифторацетат (125 г) и барботировали смесь

газообразным аргоном в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали 2,5 часа при 100 °С

(внутренняя температура 95 °С при времени реакции 2 часа). Реакционную смесь фильтровали

для удаления нерастворимых солей меди и промывали минимальным количеством DMF.

30 Фильтрат DMF охлаждали на ледяной бане и добавляли воду (750 мл) контролируемым образом в течение 45 минут для облегчения осаждения продукта. Фильтрат промывали водой и сушили в течение ночи в вакуумном сушильном шкафу с получением (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиразин-2-карбонитрила.

(S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-

35 **(трифторметил)пиразин-2-карбальдегид:** (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-

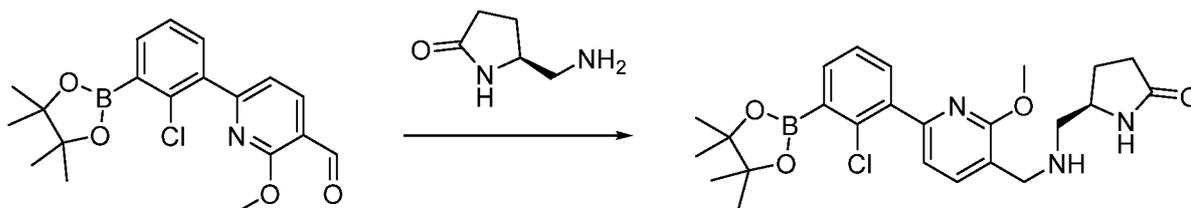
метокси-6-(трифторметил)пиразин-2-карбонитрил (139 г) растворяли в 2,1 л DCM и охлаждали на

ледяной бане (внутренняя температура - 3 °С) при перемешивании. Добавляли реагент Шварца

(Cr_2ZrCl_4) (150 г, 1,75 экв.) порциями в течение 20 минут для поддержания внутренней температуры $< 3^\circ\text{C}$. Через 45 минут ЖХ-МС показала полное превращение, реакцию останавливали 30 мл ацетонитрила и перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляли силикагель 625 г и воду (12 мл) и перемешивали в течение 15 минут.

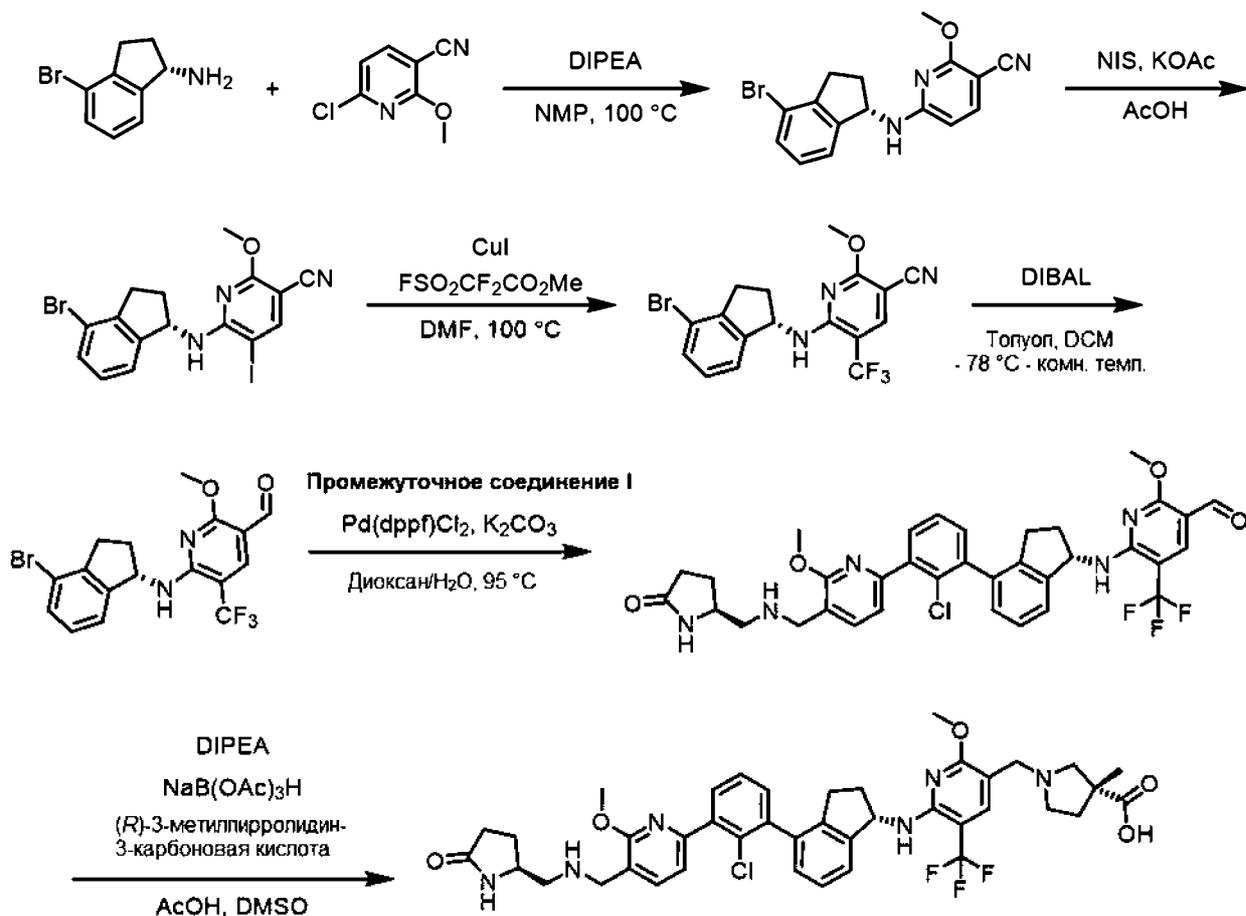
- 5 Смесь делили на две равные части, каждую фильтровали через слой диоксида кремния (300 г) и элюировали 4x1,5 л DCM с получением четырех фракций. Все фракции объединяли и концентрировали досуха. К веществу добавляли толуол (750 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником с получением коричневого раствора. Раствор помещали на песчаную баню при 100°C и перемешивали. Нагревательный элемент выключили и по каплям добавляли
- 10 гексан (370 мл) в течение 1-2 часов. Реакционную смесь постепенно охлаждали в течение ночи при перемешивании для кристаллизации. На следующий день бежевое твердое вещество отфильтровывали с получением (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пирразин-2-карбальдегида.

- 15 **Промежуточное соединение VII: (S)-5-(((6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-ил) метил)амино)метил)пирролидин-2-он**



- 6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксиникотинальдегид (50 г, 133,82 ммоль), гемиоксалат (S)-5-(аминометил)пирролидин-2-она (25,6 г, 160,6 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (58 мл, 334,5 ммоль) суспендировали в 500 мл
- 20 1:1 DCM/EtOH и давали перемешиваться в течение 0,5 часа. Затем порциями в течение 5 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (85 г, 401,5 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 1 часа. Затем постепенно добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (500 мл) и воды (500 мл). После прекращения газообразования неочищенную смесь переносили в
- 25 делительную воронку объемом 2 л и отделяли органический слой. Затем водный слой еще два раза экстрагировали 250 мл DCM. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха в вакууме. Неочищенное вещество затем очищали с помощью флэш-хроматографии с использованием градиента от 0 до 20% DCM/метанол с получением (S)-5-(((6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-ил) метил)амино)метил)пирролидин-2-она.

Процедура 1: (R)-1-((6-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота (A-2)



5 (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метоксиникотинитрил: (S)-4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин (1,5 г, 7,07 ммоль), 6-хлор-2-метоксиникотинитрил (1,50 г, 8,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин. (1,83 г, 14,1 ммоль) суспендировали в N-метил-2-пирролидоне (7 мл). Суспензию перемешивали и нагревали до 100 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и

10 диэтиловым эфиром. Смесь промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/гексаны) с получением (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метоксиникотинитрила.

15 (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-5-иод-2-метоксиникотинитрил: (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метоксиникотинитрил (600 мг, 1,74 ммоль), ацетат калия (1,7 г, мг, 17,4 ммоль), и N-иодсукцинимид (430 мг, 1,9 ммоль) суспендировали в уксусной кислоте (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем разбавляли этилацетатом и водой. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и осторожно останавливали реакцию 2M NaOH до pH > 9. Органический слой

20 отделяли, а водный экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/гексаны) с получением (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-5-иод-2-метоксиникотинитрила.

(S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-

5 (трифторметил)никотинитрил: (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-5-иод-2-метоксиникотинитрил (465 мг, 1,0 ммоль) и иодид меди (I) (283 мг, 1,48 ммоль) суспендировали в DMF (5 мл). К суспензии добавляли метил-2-(фторсульфонил)дифторацетат (380 мг, 1,98 ммоль) и барботировали смесь газообразным аргоном в течение 5 минут. Реакционную смесь переносили в термостат и перемешивали в течение 2 ч при 100 °С. Реакционную смесь охлаждали и
10 разбавляли этилацетатом и диэтиловым эфиром. Реакционную смесь фильтровали для удаления нерастворимых солей меди и промывали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/гексаны) с получением (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-(трифторметил)никотинитрила.

15 (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-

(трифторметил)никотинальдегид: (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-(трифторметил)никотинитрил (0,36 г, 0,88 ммоль) растворяли в толуоле (9 мл). Раствор охлаждали до -78 °С, а затем по каплям добавляли 1 М раствор диизобутилалюминий-гидрида в DCM (1,75 мл, 1,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и
20 перемешивали в течение 30 минут, после чего реакционную смесь охлаждали до 0 °С и добавляли смесь 1 М HCl и MeOH для остановки реакции. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и интенсивно перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и подщелачивали 2M NaOH. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над безводным
25 сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/гексаны) с получением (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-(трифторметил)никотинальдегида.

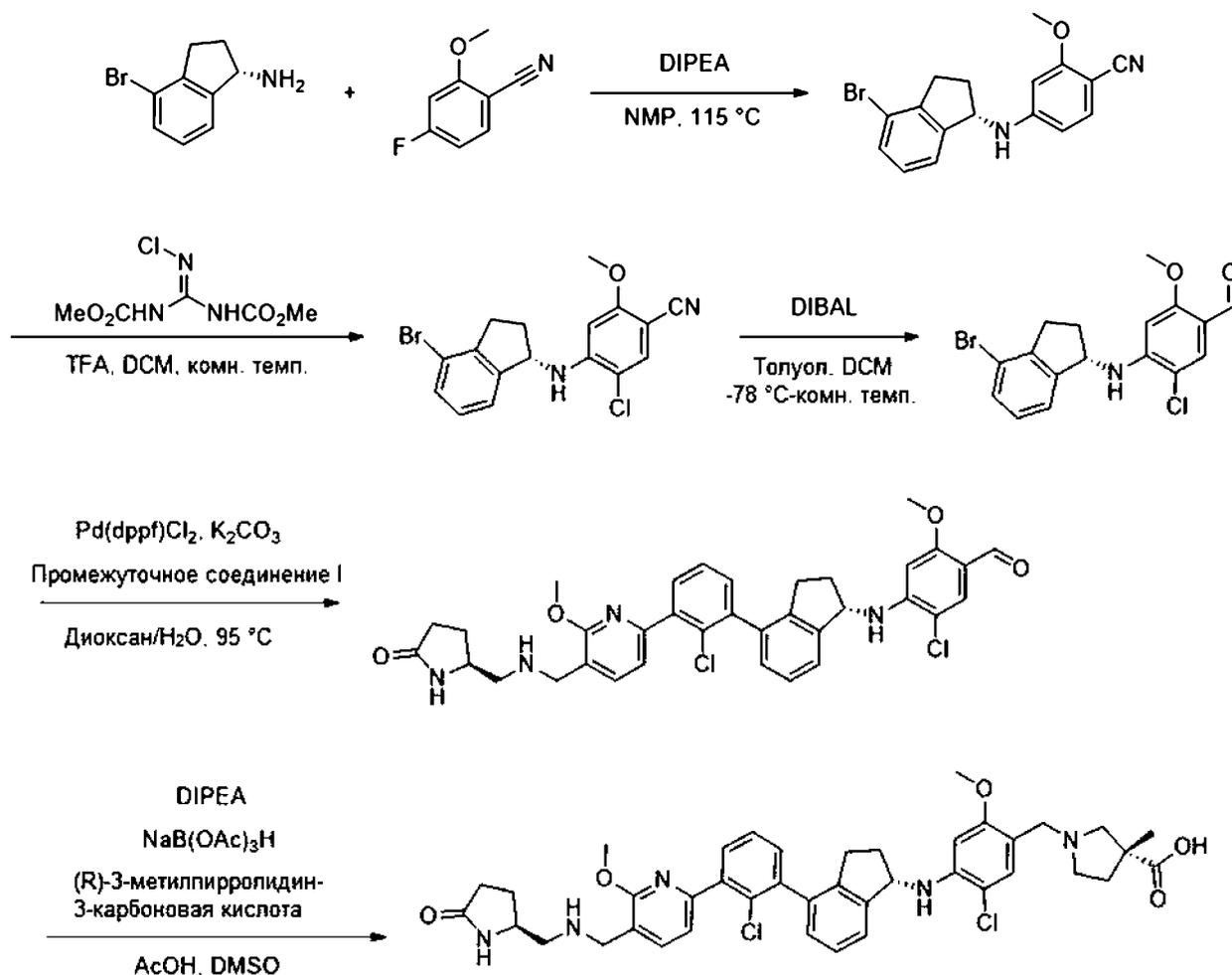
6-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-

ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-
30 (трифторметил)никотинальдегид: (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-(трифторметил)никотинальдегид (280 мг, 0,67 ммоль), (S)-5-(((6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-он [Промежуточное соединение I] (318,15 мг, 0,67 ммоль), (1,1'-
бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий (II) (73 мг, 0,09 ммоль) и карбонат калия (280
35 мг, 2,02 ммоль) суспендировали в смеси диоксана с водой (9:1) (7 мл). Суспензию барботировали газообразным аргоном в течение 5 минут и нагревали до 95 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали,

концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (10% MeOH в DCM) с получением 6-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-(трифторметил)никотинальдегида.

- 5 (R)-1-((6-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота 6-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-(трифторметил)никотинальдегид (45 мг, 0,07 ммоль),
- 10 (R)-3-метилпирролидин-3- карбоновую кислоту (34 мг, 0,26 ммоль), DIPEA (34 мг, 0,26 ммоль) и AcOH (4 мг, 0,07 ммоль) суспендировали в DMSO (2 мл). Суспензию нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 30 минут. Одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (112 мг, 0,53 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при температуре до 50 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и разбавляли DMF (0,5 мл), водой (1 мл) и
- 15 трифторуксусной кислотой (0,2 мл). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 30 минут и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением (R)-1-((6-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой
- 20 кислоты в виде бис-ТФА соли. $[M+1] = 792,874$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,95 – 7,79 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,41 – 7,21 (m, 4H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 5,99 – 5,80 (m, 1H), 4,41 – 4,23 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 4,08 – 3,80 (m, 5H), 3,61 (s, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 3,13 – 2,72 (m, 3H), 2,69 – 2,25 (m, 5H), 2,25 – 1,83 (m, 3H), 1,46 (d, $J = 15,8$ Гц, 3H).

Процедура 2: (R)-1-(5-хлор-4-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5)-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метоксибензил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота (A-14)



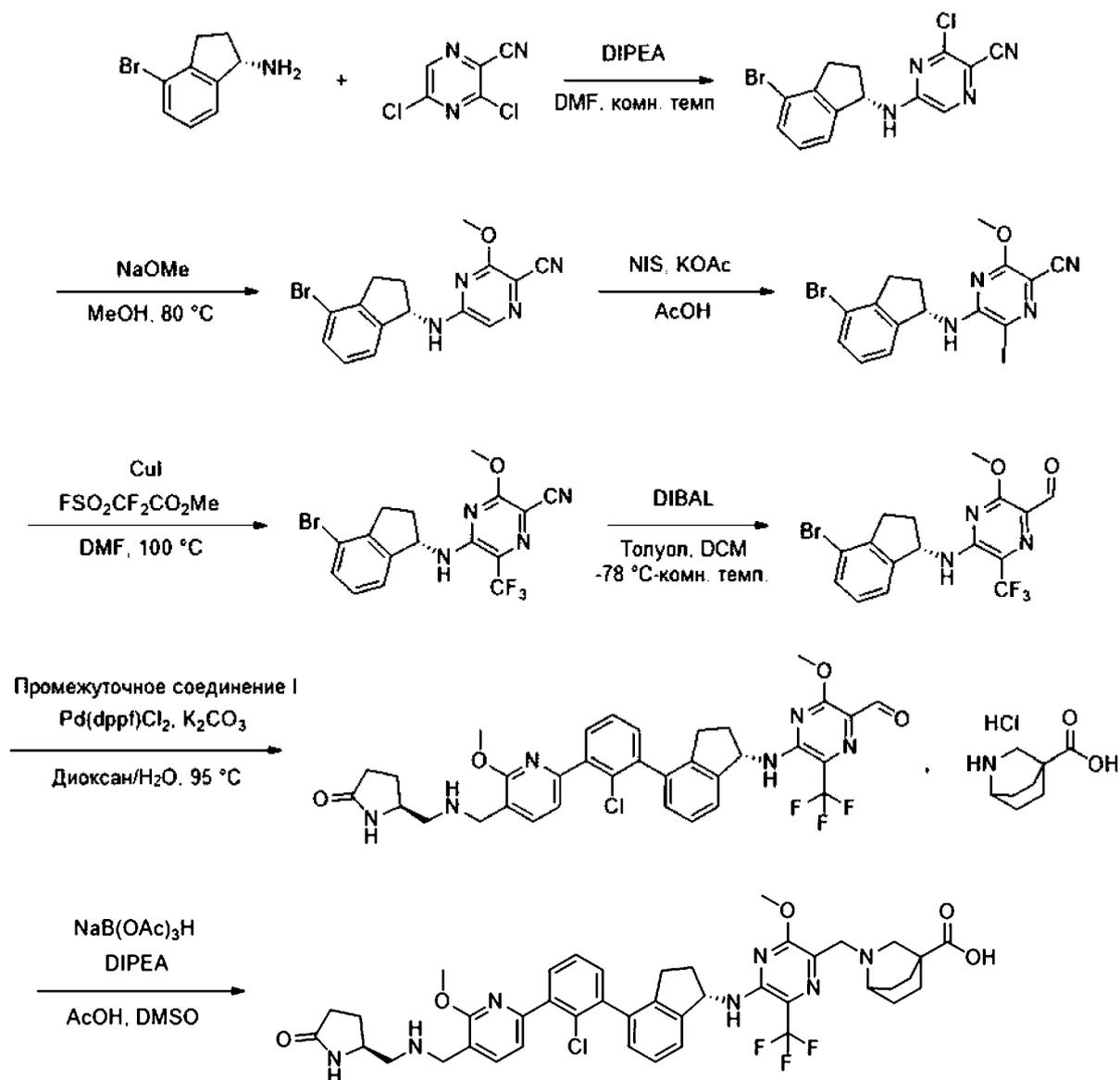
5 (S)-4-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метоксибензонитрил: (S)-4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин (1,0 г, 4,7 ммоль), 4-фтор-2-метоксибензонитрил (0,89 г, 5,89 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин. (0,90 г, 7,1 ммоль) суспендировали в N-метил-2-пирролидоне (5 мл). Суспензию перемешивали и нагревали до 115 °C в течение 48 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом и диэтиловым эфиром. Смесь промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/гексаны) с получением (S)-4-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метоксибензонитрила.

15 (S)-4-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-5-хлор-2-метоксибензонитрил: (S)-4-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метоксибензонитрил (150 мг, 0,44 ммоль) и 2-хлор-1,3-бис(метоксикарбонил)гуанидин (92 мг, 0,44 ммоль) суспендировали в хлороформе (5 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (5 мг, 0,04 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали нас. водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и

концентрировали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/гексаны) с получением (S)-4-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-5-хлор-2-метоксибензонитрила.

(R)-1-(5-хлор-4-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метоксибензил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота: Указанное в заголовке соединение синтезировали и выделяли в виде бис-ТФА соли в соответствии с процедурами из Процедуры 1, где вместо (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метокси-5-(трифторметил)никотинальдегида использовали (S)-4-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-5-хлор-2-метоксибензонитрил. $[M+1] = 757,896$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,99 – 7,84 (m, 1H), 7,72 – 7,54 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,28 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,65 – 6,49 (m, 1H), 5,39 – 5,23 (m, 1H), 4,41 – 4,22 (m, 4H), 4,15 – 4,00 (m, 4H), 4,00 – 3,81 (m, 4H), 3,65 – 3,51 (m, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,92 – 2,70 (m, 2H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,57 – 2,22 (m, 4H), 2,20 – 1,82 (m, 3H), 1,45 (d, $J = 14,6$ Гц, 3H).

Процедура 3: 2-((5-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пирразин-2-ил)метил)-2-азабицикло[2.2. 2]октан-4-карбоновая кислота (A-



(S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-хлорпиразин-2-карбонитрил: К смеси 3,5-дихлорпиразин-2-карбонитрила (1,0 г, 5,89 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,2 г, 9,4 ммоль) в DMF (3 мл) по каплям добавляли раствор (S)-4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина (1,0 г, 4,7 ммоль) в DMF (2 мл). После перемешивания в течение 15 минут при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом и диэтиловым эфиром. Смесь промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/гексаны) с получением (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-хлорпиразин-2-карбонитрила.

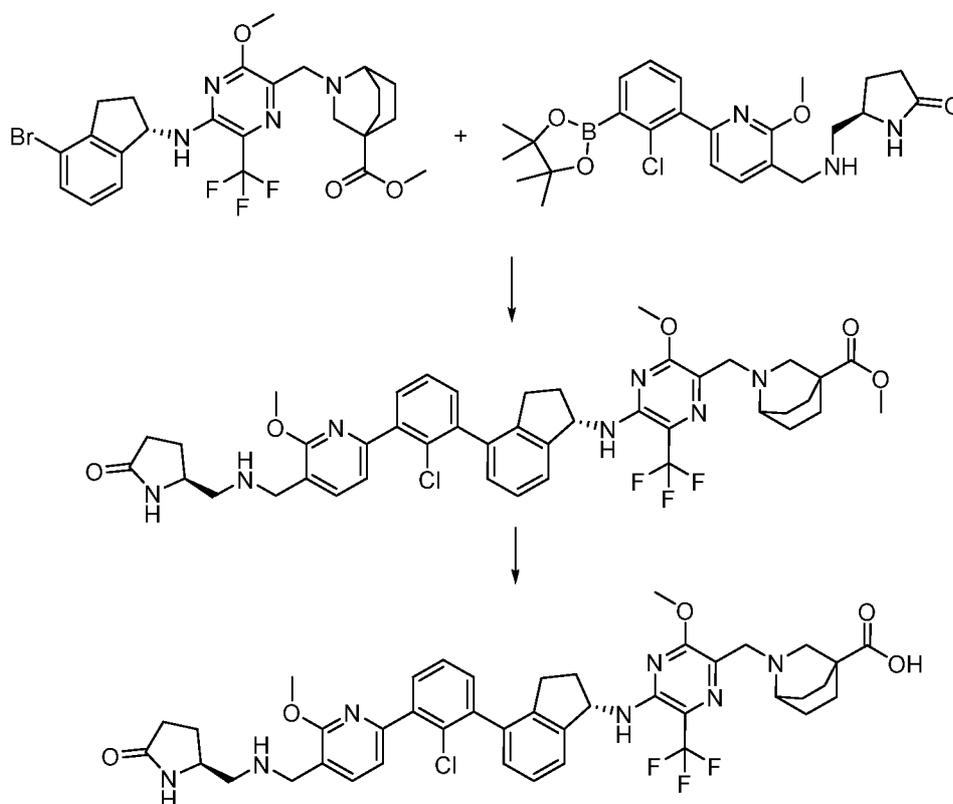
(S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-3-хлорпиразин-2-карбонитрил: (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-хлорпиразин-2-карбонитрил (1,6 г, 4,6 ммоль) растворяли в метаноле (15 мл). Добавляли 25% раствор метилата натрия в метаноле (6 мл) и нагревали раствор до 80 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщ. водным раствором NaHCO_3 и рассолом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали.

Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (этилацетат/гексаны) с получением (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метоксипиразин-2-карбонитрила.

5-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиразин-2-карбальдегид: Указанное в заголовке соединение синтезировали и получали в соответствии с процедурами из Процедуры 1, в которой вместо (S)-6-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-2-метоксиникотинитрила использовали (S)-5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метоксипиразин-2-карбонитрил.

2-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиразин-2-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновая кислота: 5-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиразин-2-карбальдегид (70 мг, 0,1 моль), гидрохлорид 2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновой кислоты (59 мг, 0,31 ммоль), DIPEA (53 мг, 0,41 ммоль) и AcOH (4 мг, 0,07 ммоль) суспендировали в DMSO (2,5 мл). Суспензию нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 30 минут. Одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (175 мг, 0,82 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при температуре до 50 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и разбавляли DMF (1 мл), водой (2 мл) и трифторуксусной кислотой (0,3 мл). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 30 минут и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением 2-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиразин-2-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновой кислоты в виде бис-ТФА соли. [M+1] = 820,206. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,00 – 7,87 (m, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,26 (m, 4H), 7,24 – 7,13 (m, 1H), 6,00 – 5,79 (m, 1H), 4,60 – 4,29 (m, 4H), 4,16 – 4,02 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (d, *J* = 12,5 Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,92 – 2,71 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 4H), 2,24 – 1,77 (m, 9H).

Процедура 5: 2-((5-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновая кислота (A-18)



5

В колбу на 250 мл загружали 5,395 г (9,475 ммоль) метил-(S)-2-((5-((4-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоксилат, 6,258 г (13,26 ммоль) (S)-5-(((6-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-он, 2,619 г (18,95 ммоль) K_2CO_3 , 10,79 мл воды и 43,19 мл DME. Смесь дегазировали N_2 . Добавляли 0,6777 г (0,9475 ммоль) $PdCl_2Bis(Amphos)$ и нагревали смесь при 80 °C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20 °C и разделяли между 80 мл *i*PrOAc и 80 мл воды. Органическую фазу промывали второй раз 54 мл воды. Органическую фазу отгоняли до пены, которую растворяли в 65 мл DMF. Добавляли 3,8 мл этан-1,2-диамина и 1,6 г Daigo и при интенсивном перемешивании нагревали до 45 °C в течение 2 часов. Затем темный раствор охлаждали до 20 °C и фильтровали через целит. Колбу и целит промывали 270 мл *i*PrOAc. Большую органическую фазу дважды промывали 100 мл воды для удаления DMF и полученную органическую фазу упаривали. Остаток дополнительно очищали на колонке для флэш-хроматографии, используя 0-20% метанол в DCM, с получением метил-2-((5-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоксилата.

20

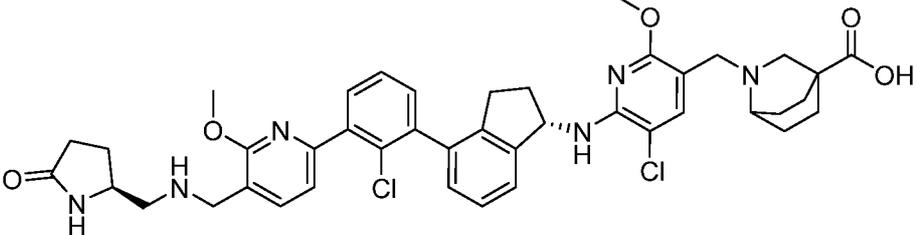
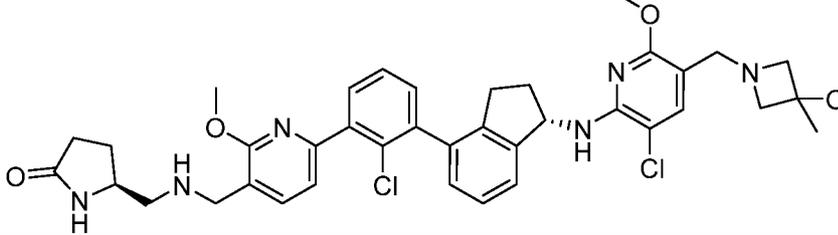
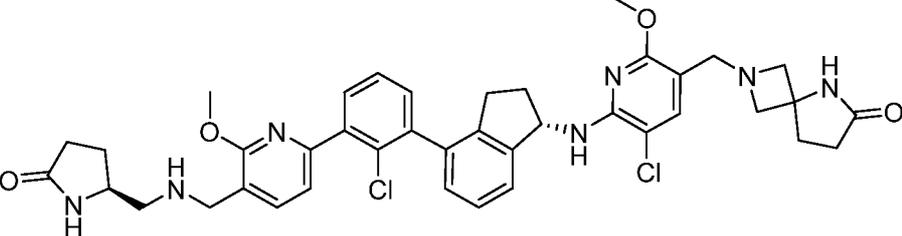
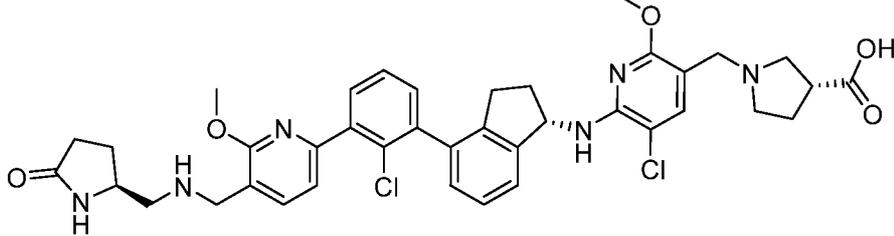
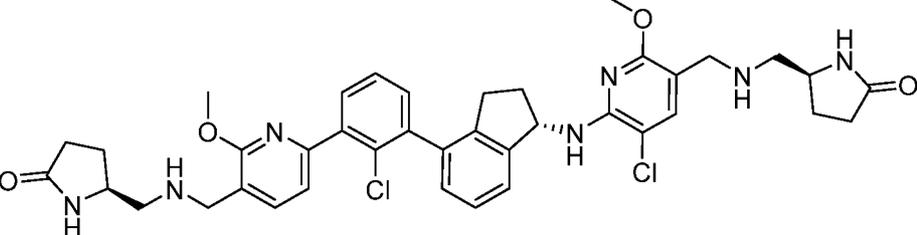
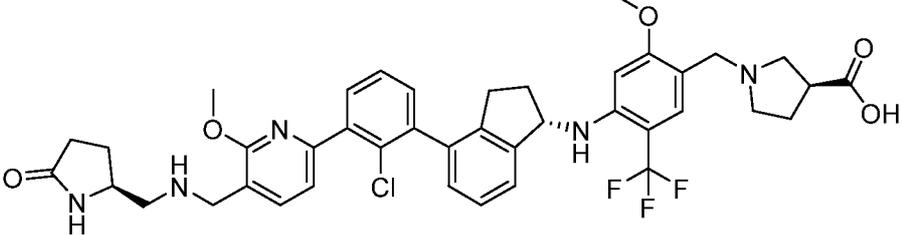
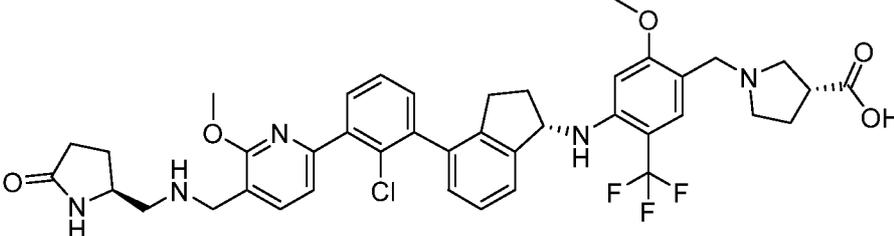
Метил-2-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоксилата (1000 мг, 1,2 ммоль) и изопропанол (5 мл) объединяли. Добавляли 1 н. Раствор NaOH (2,4 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нейтрализовали 1 н. HCl до pH 7. Добавляли водный раствор NaHCO₃ (10 мл) и рассол (10 мл). Смесь экстрагировали изопропилацетатом (15 мл). Водную фазу отделяли и экстрагировали DCM. Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(((S)-4-(2-хлор-3-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиридин-2-ил)фенил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)амино)-3-метокси-6-(трифторметил)пиазин-2-ил)метил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-карбоновой кислоты.

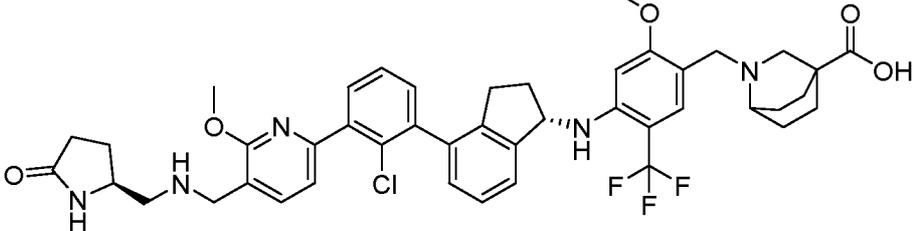
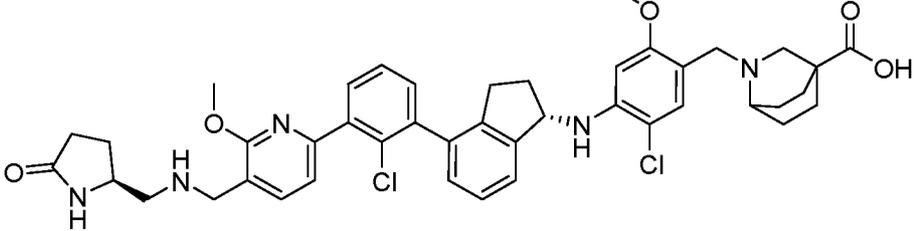
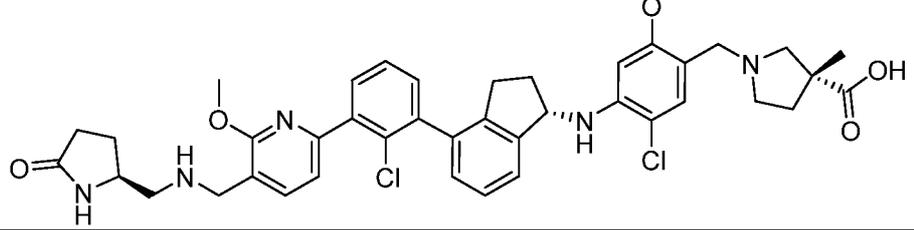
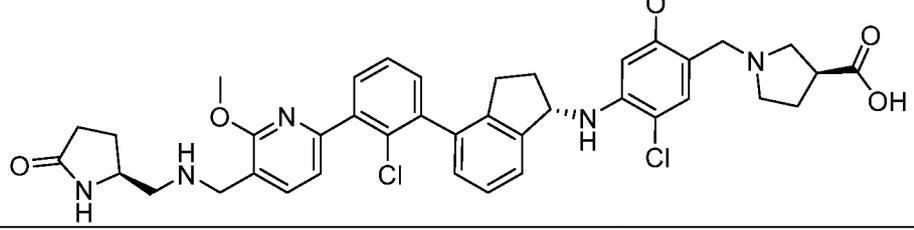
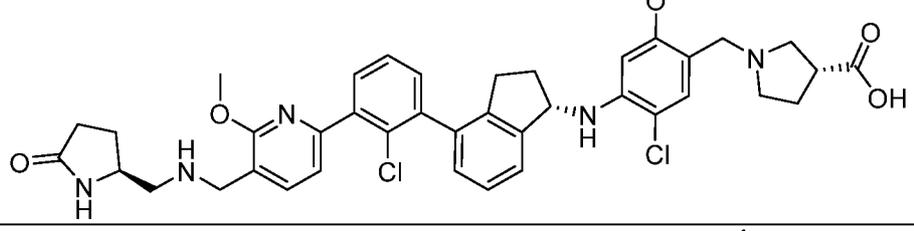
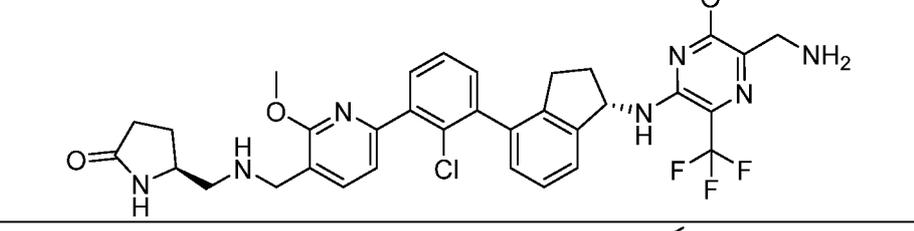
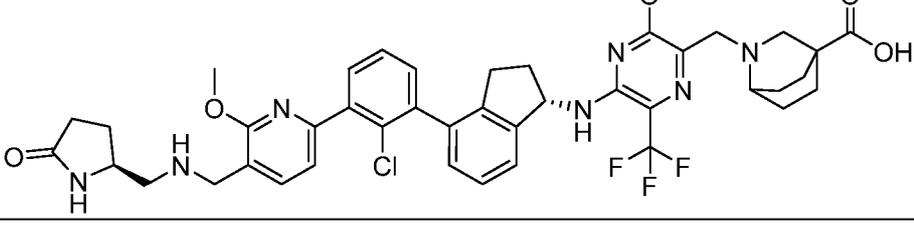
Следующие соединения из таблицы 1А и таблицы 1В были получены в соответствии с процедурами, описанными в настоящем документе, с использованием подходящего исходного вещества (веществ) и, при необходимости, подходящих защитных групп.

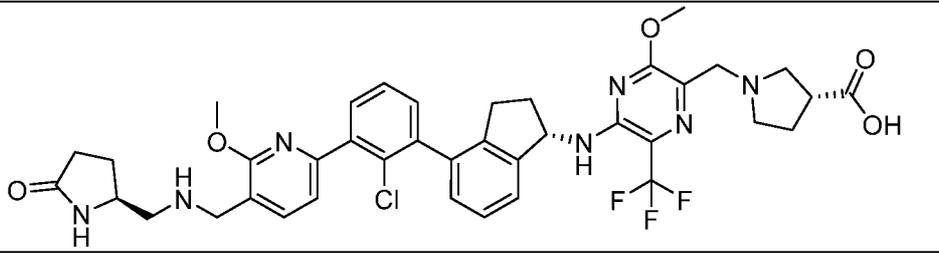
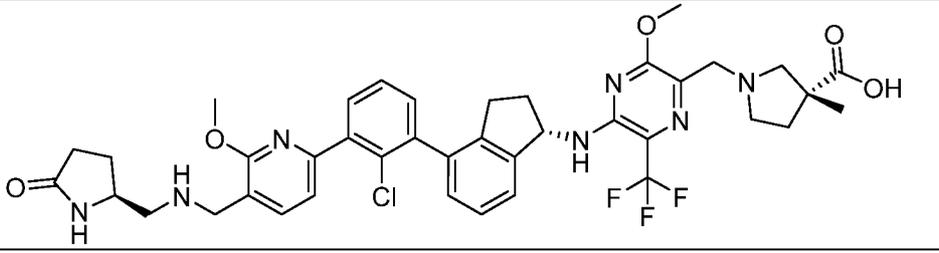
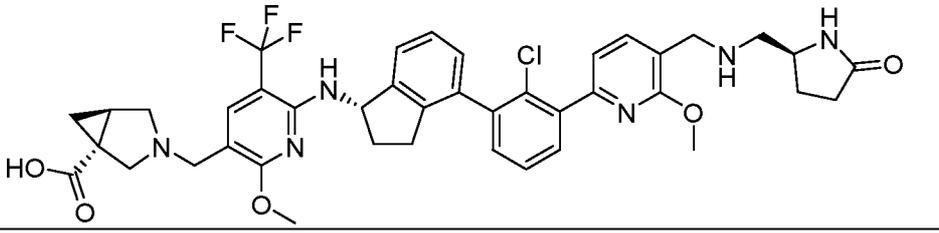
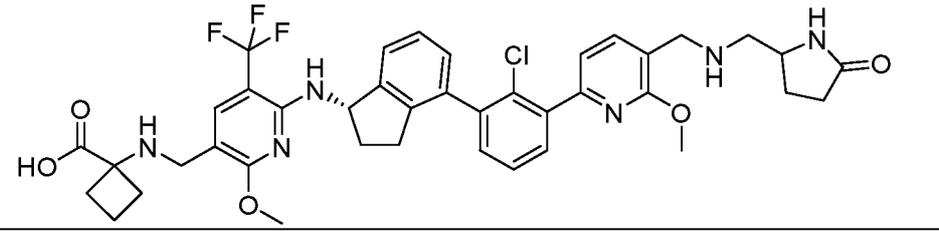
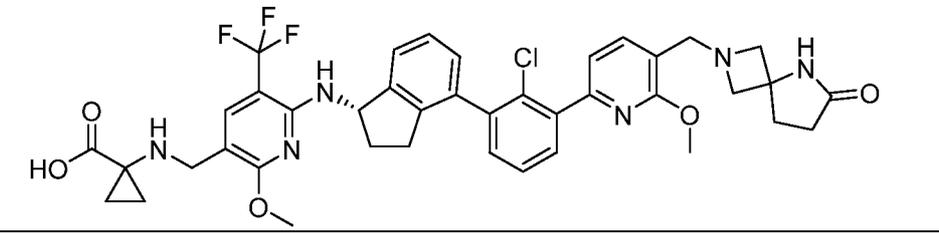
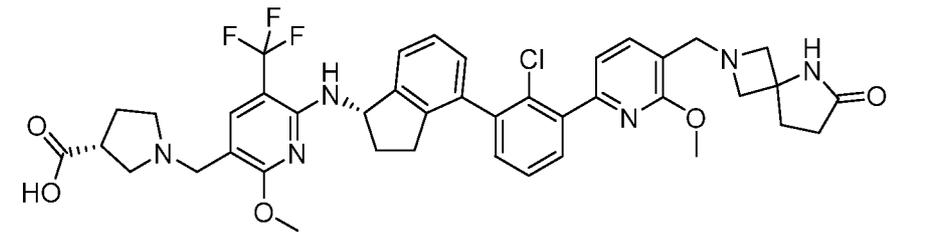
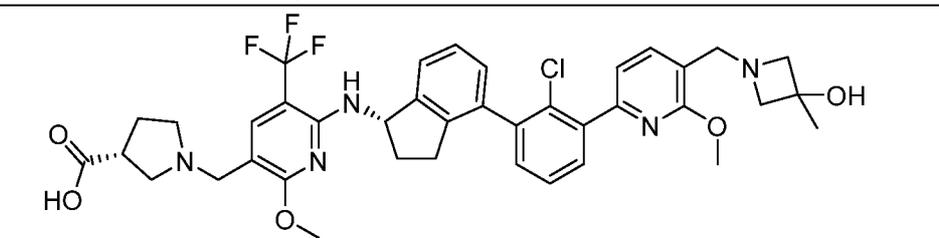
15

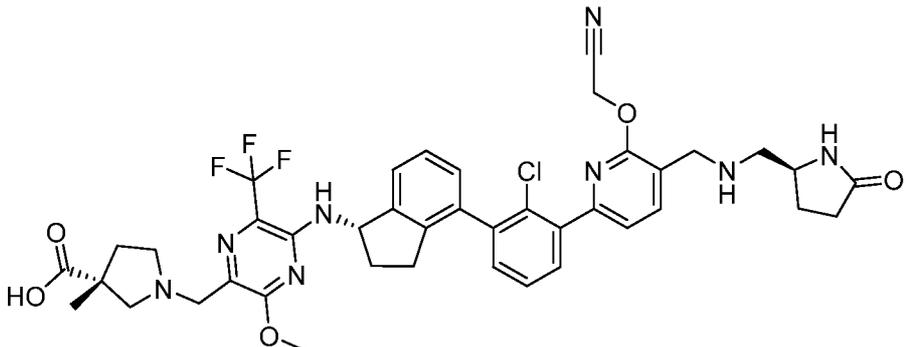
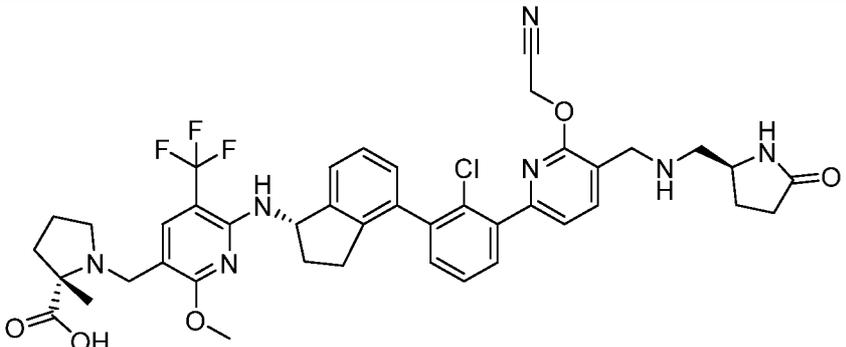
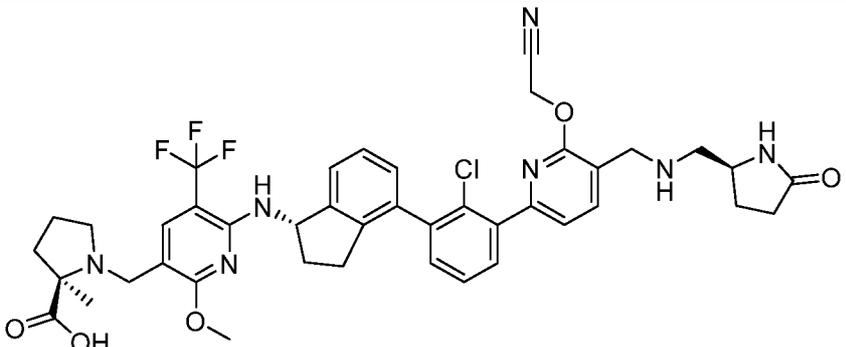
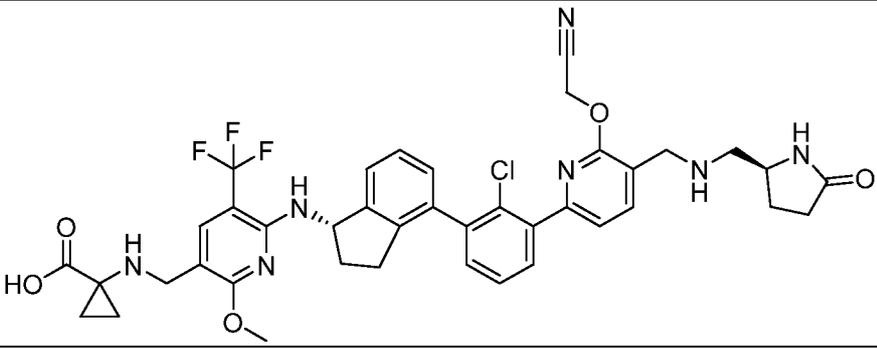
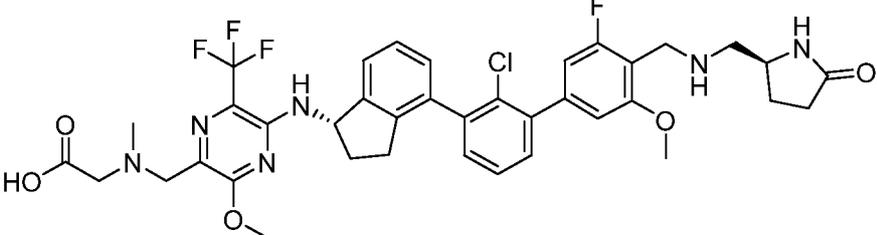
Таблица 1А

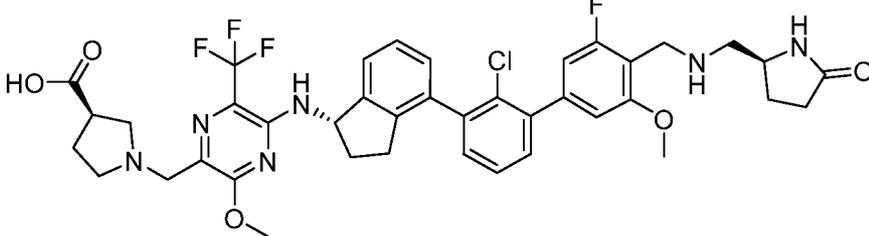
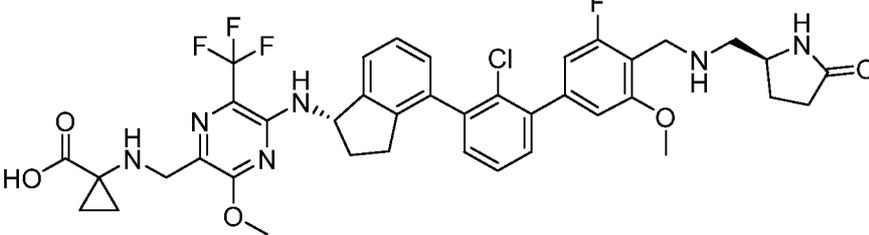
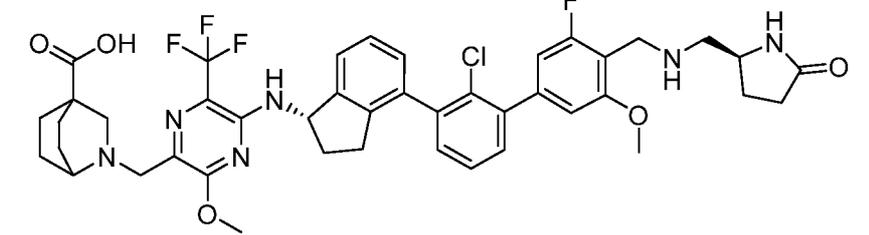
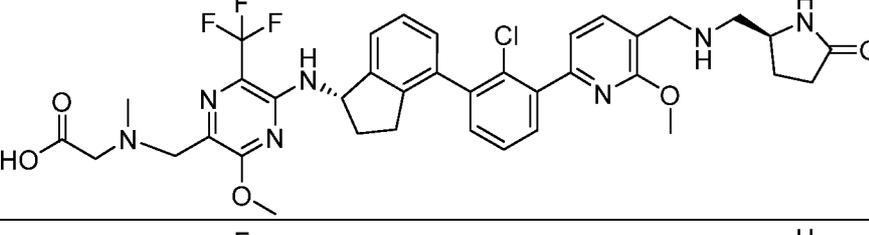
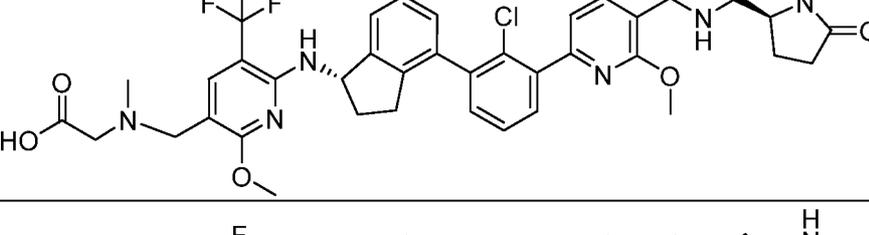
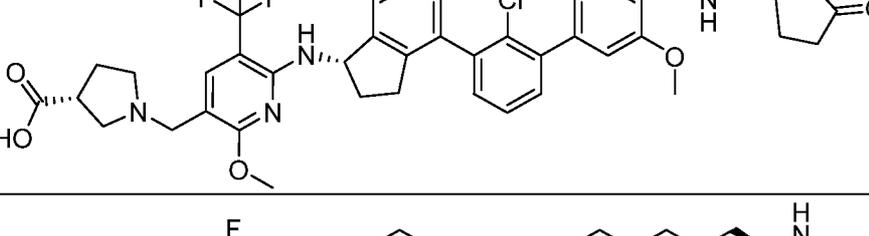
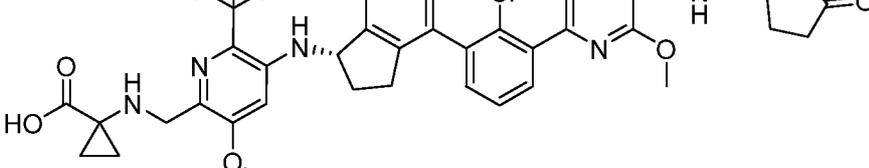
№	Структура	ЖХ-МС
A-1		818,853
A-2		792,874
A-3		778,839
A-4		778,869

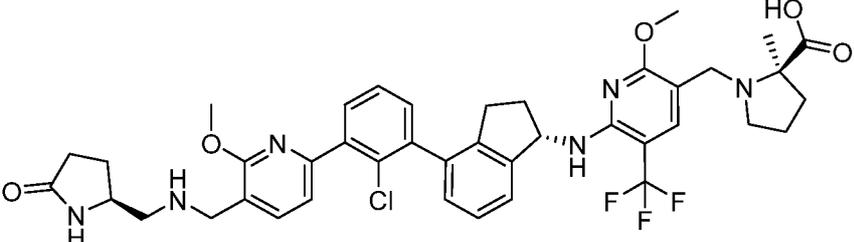
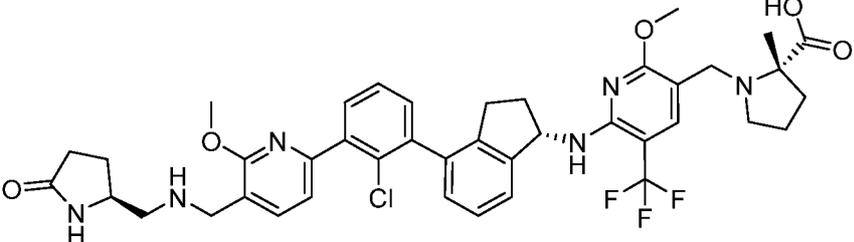
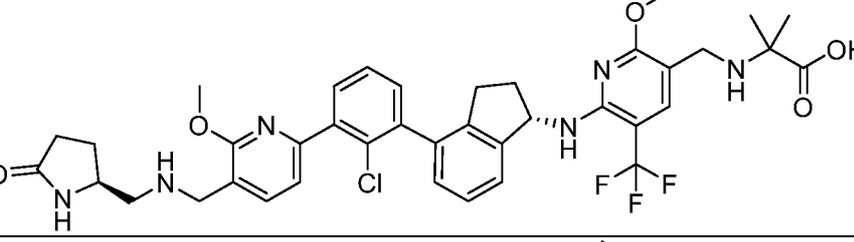
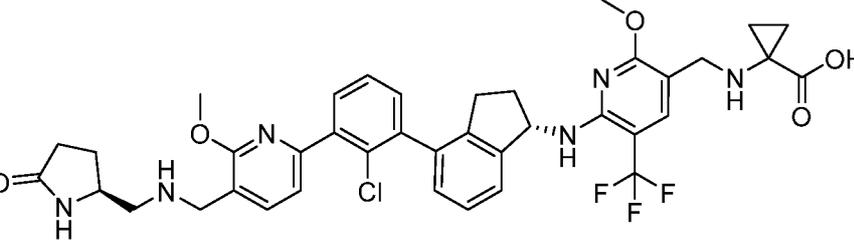
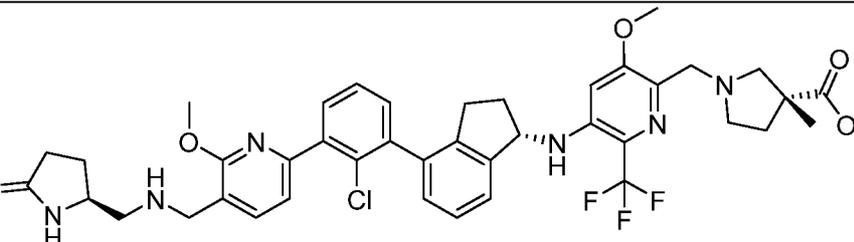
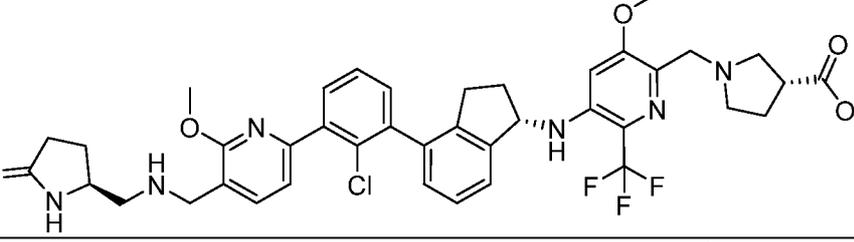
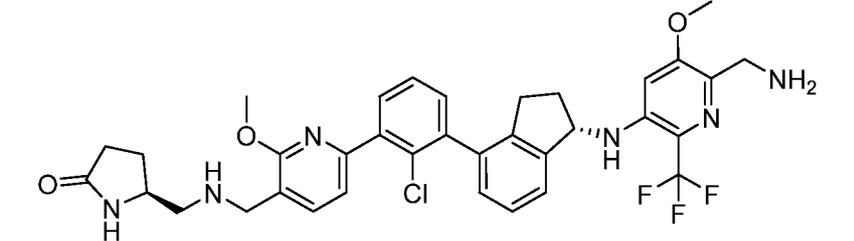
№	Структура	ЖХ-МС
A-5		784,802
A-6		716,79
A-7		755,78
A-8		744,706
A-9		743,606
A-10		778,218
A-11		778,206

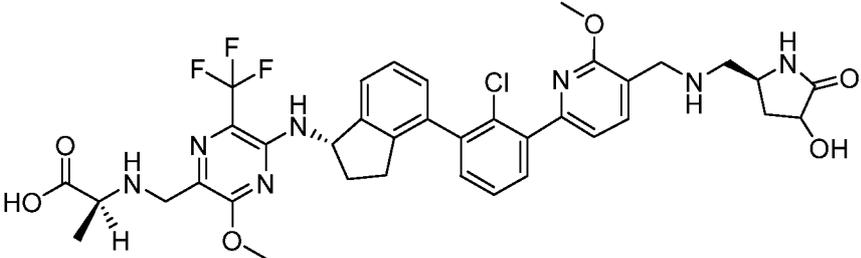
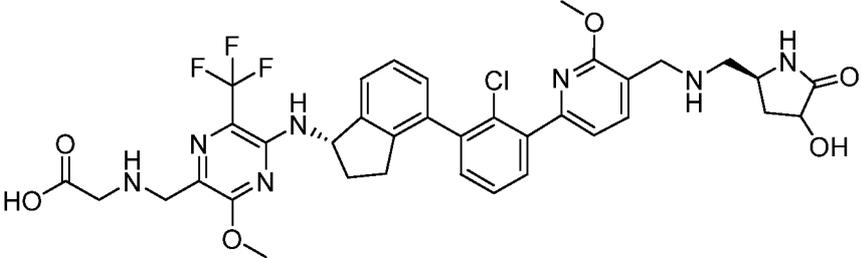
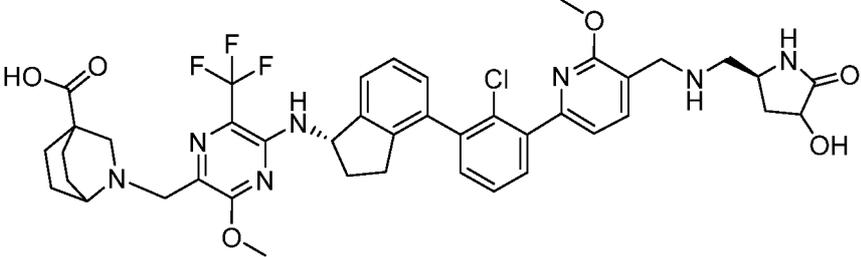
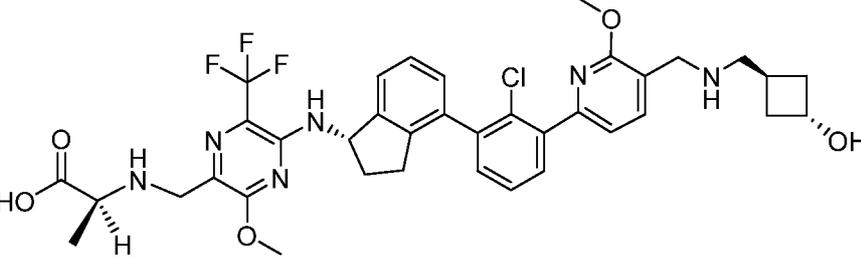
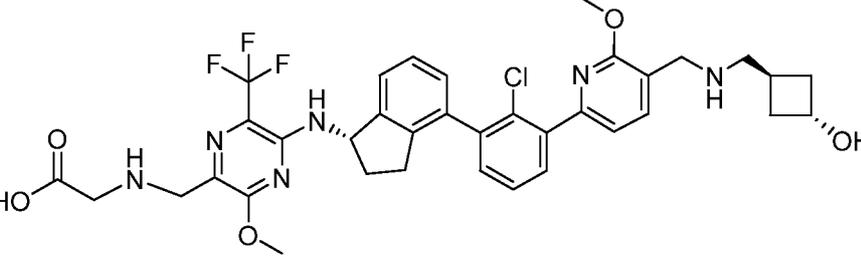
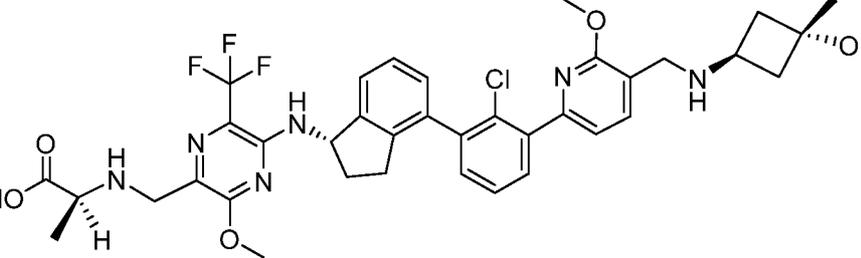
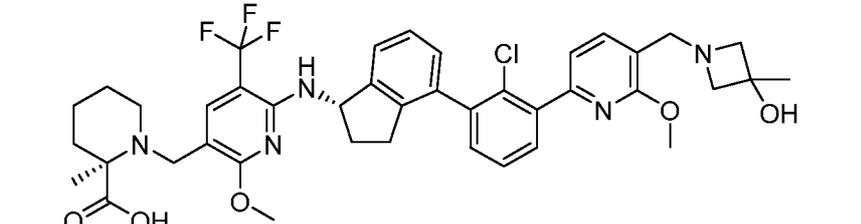
№	Структура	ЖХ-МС
A-12		818,397
A-13		783,829
A-14		757,896
A-15		743,85
A-16		743,876
A-17		682,2
A-18		820,206

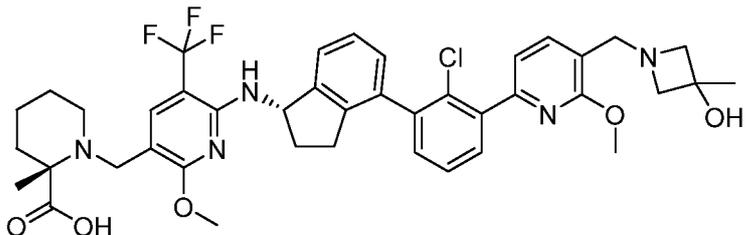
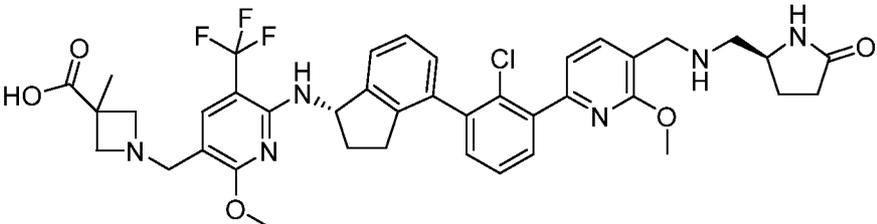
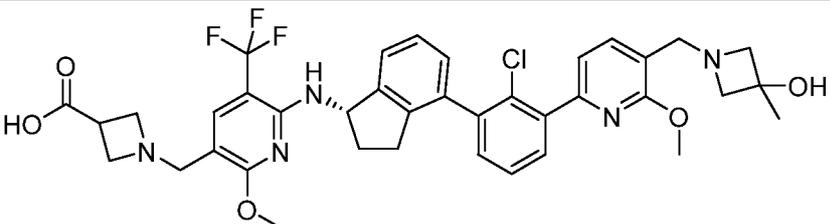
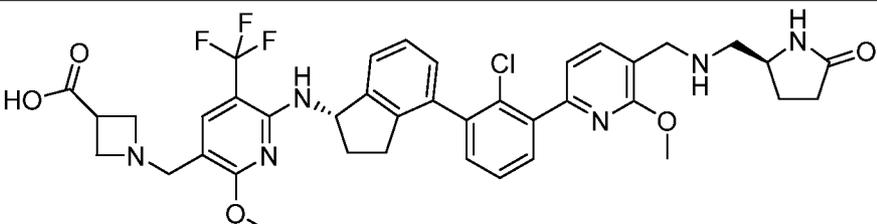
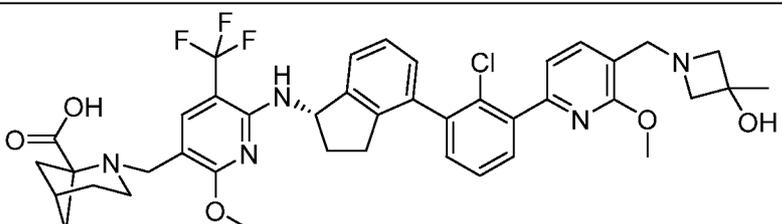
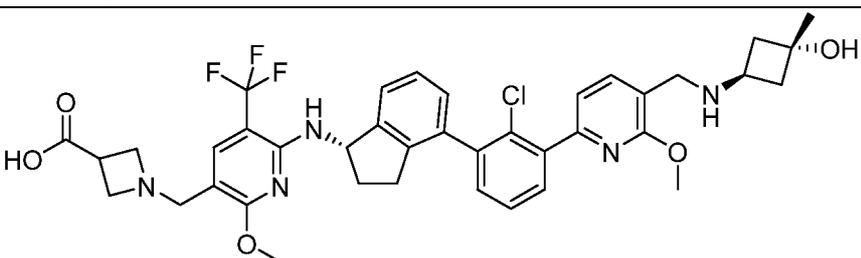
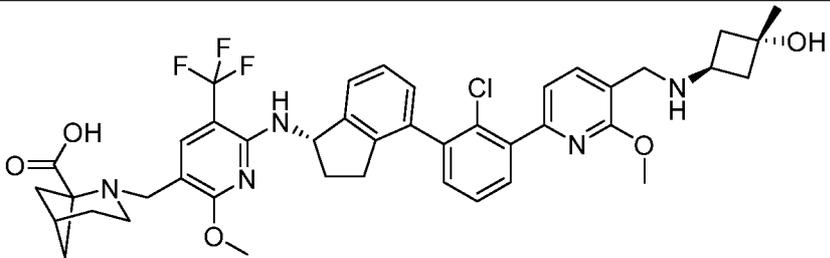
№	Структура	ЖХ-МС
A-19		780,2
A-20		794,239
A-21		777,2
A-22		779,2
A-23		777,2
A-24		791,25
A-25		752,2

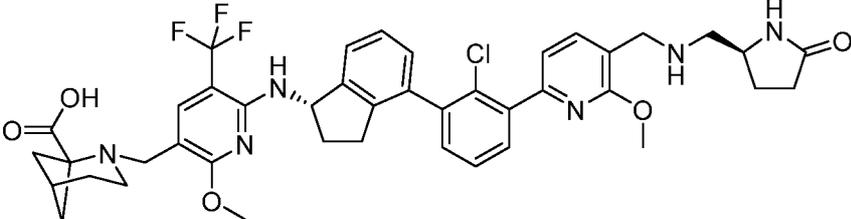
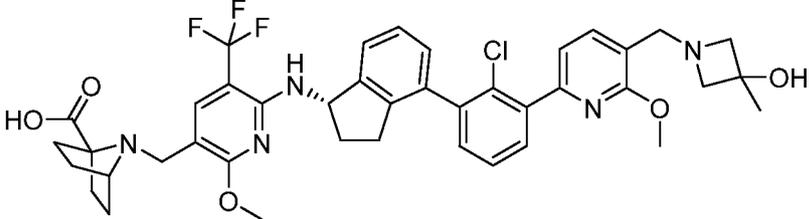
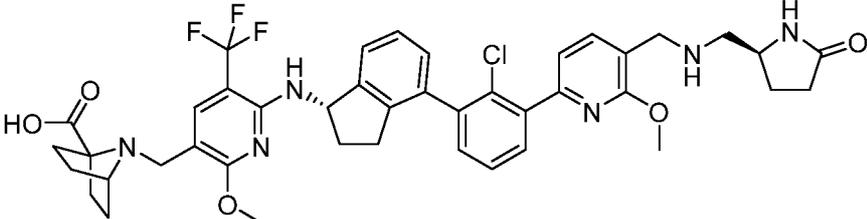
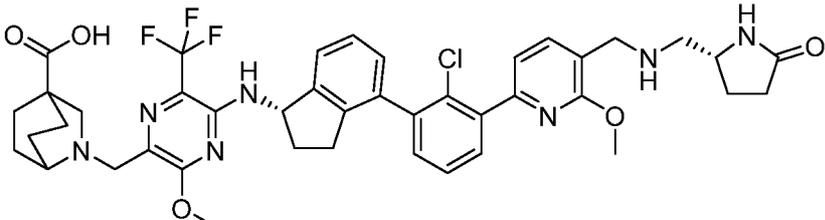
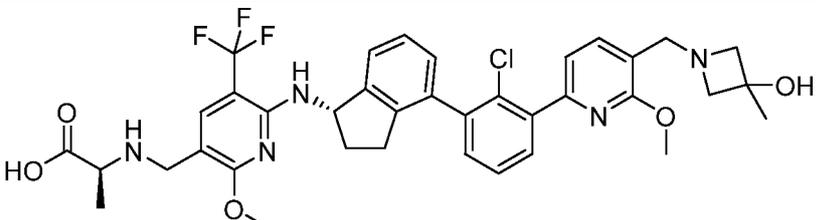
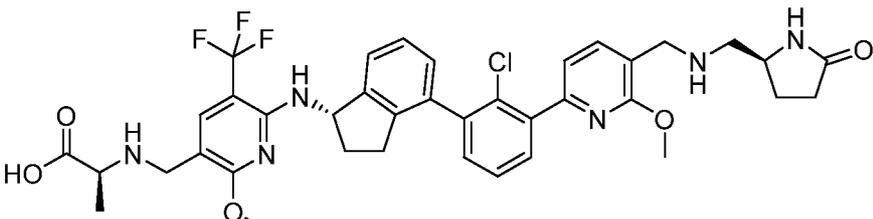
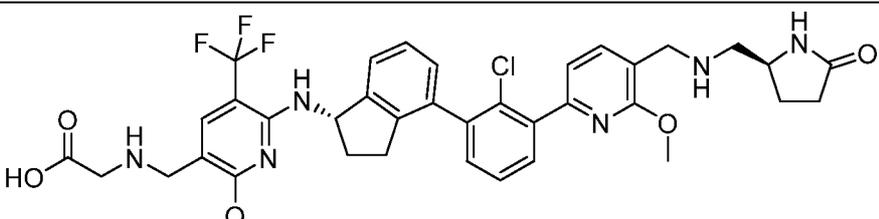
№	Структура	ЖХ-МС
A-26		819,4
A-27		818,2
A-28		818,4
A-29		790,2
A-30		770,93

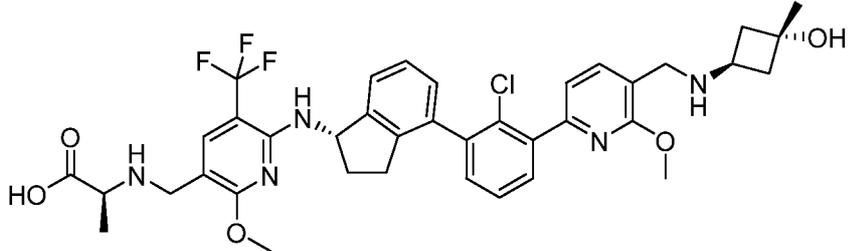
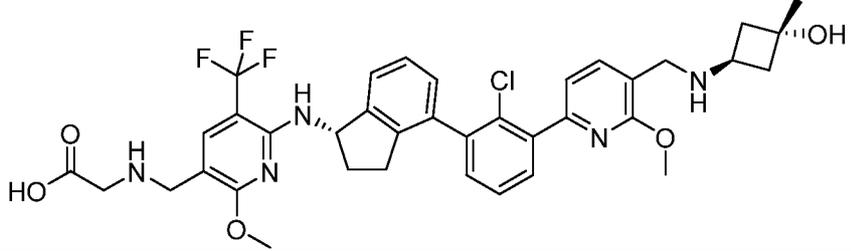
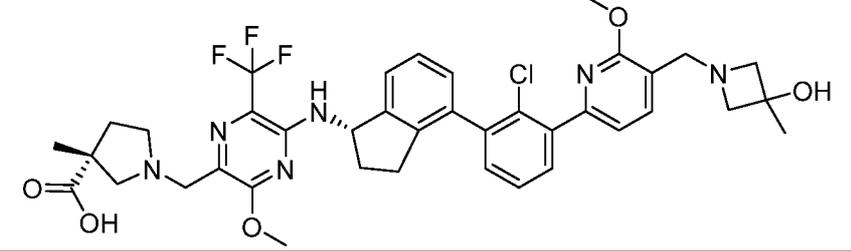
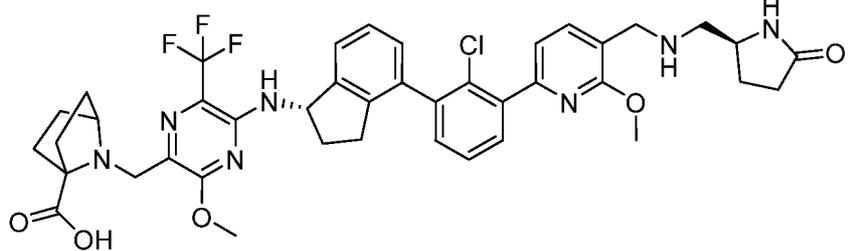
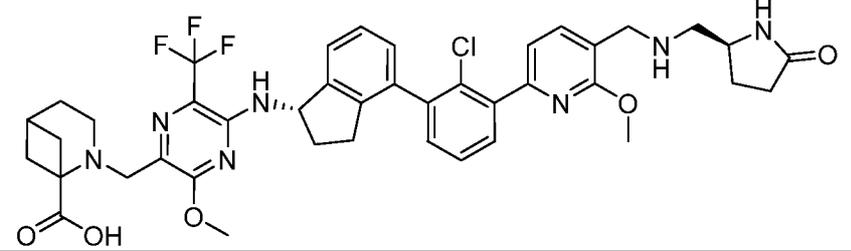
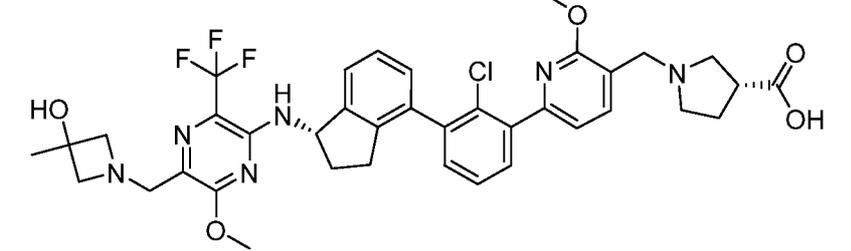
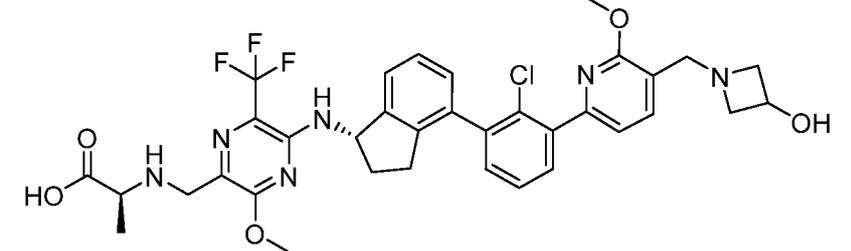
№	Структура	ЖХ-МС
A-31		797,0214
A-32		782,851
A-33		837,043
A-34		753,851
A-35		752,701
A-36		778,20
A-37		765,20

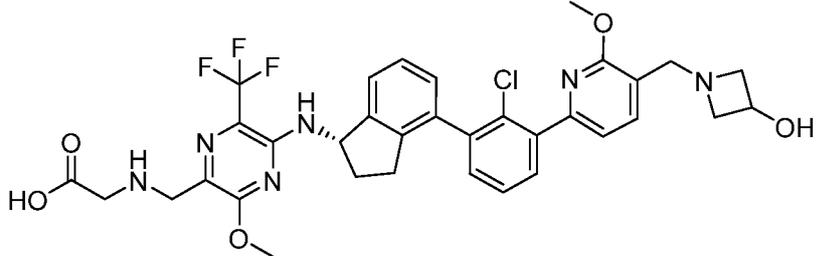
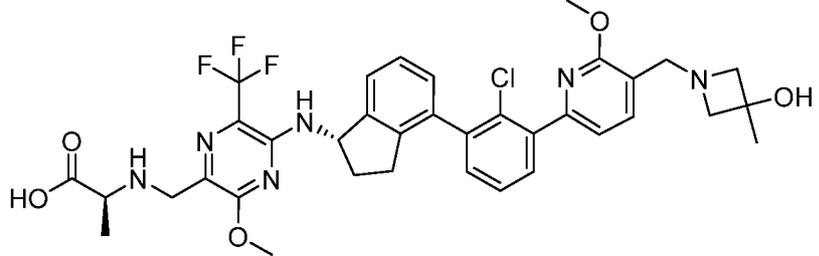
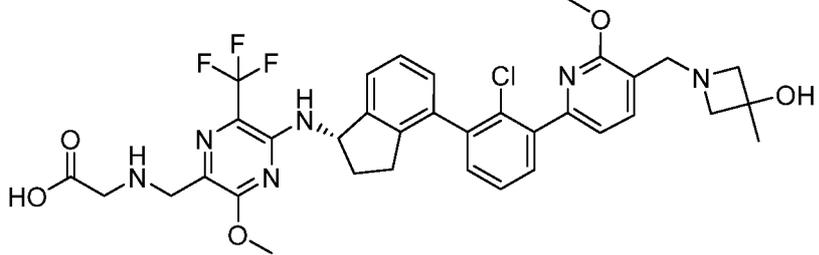
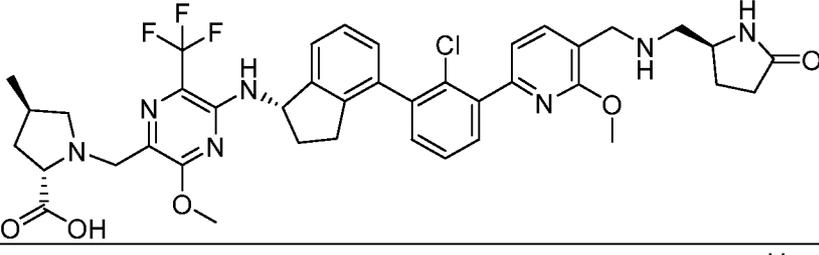
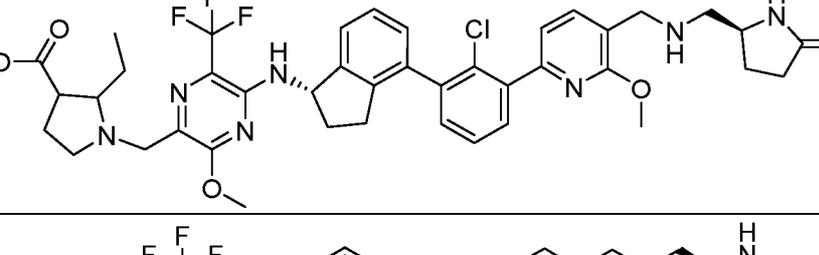
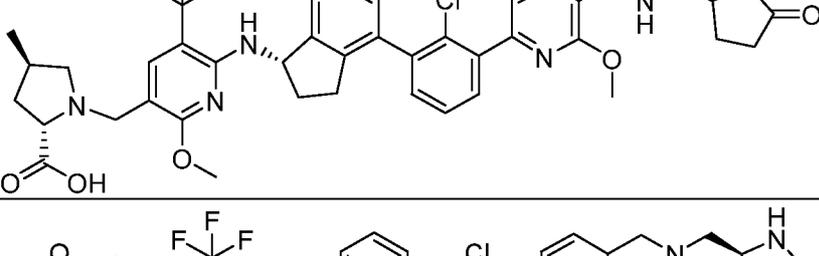
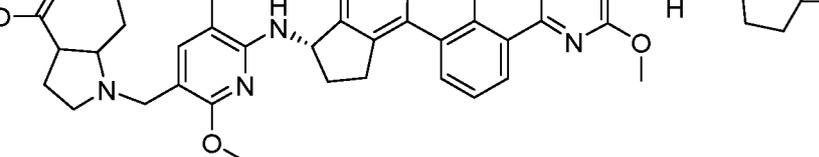
№	Структура	ЖХ-МС
A-38		792,79
A-39		792,786
A-40		767,335
A-41		765,2
A-42		793,214
A-43		779,2
A-44		681,2

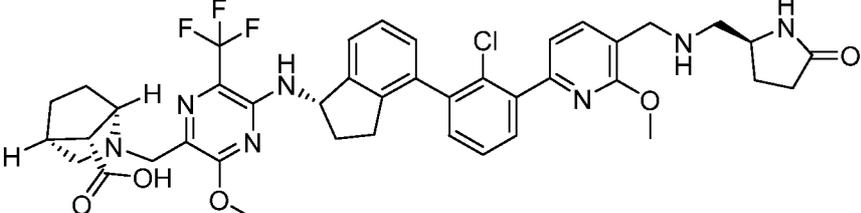
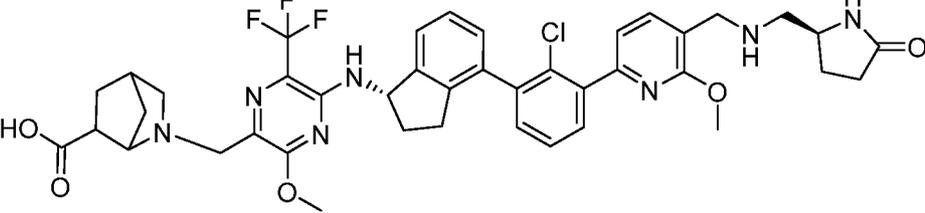
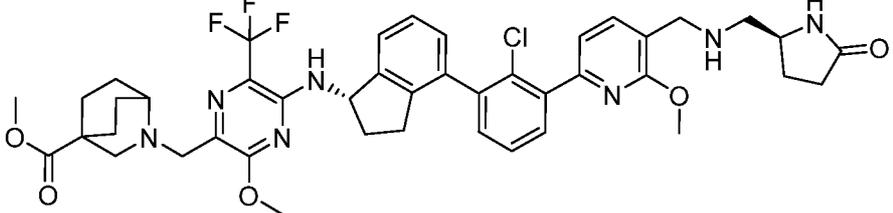
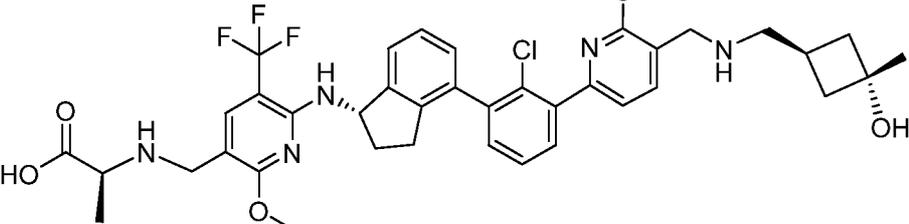
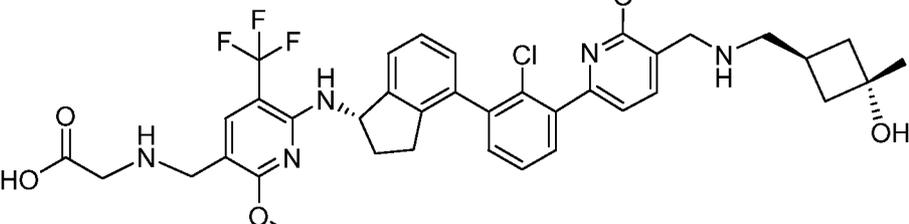
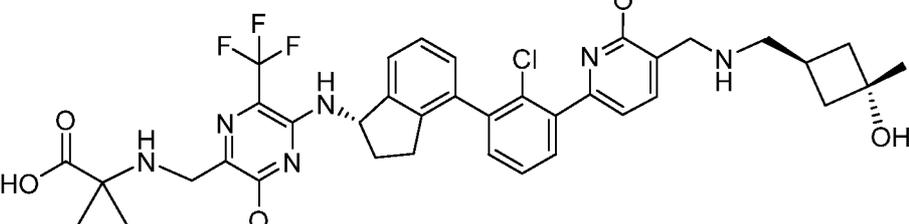
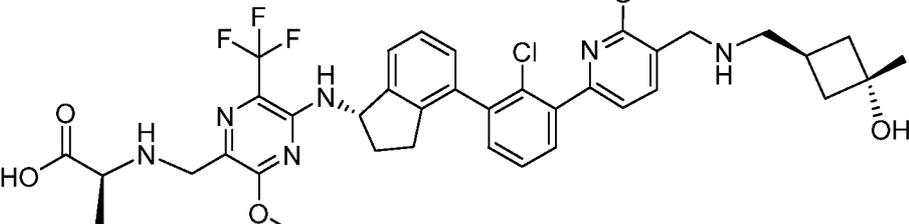
№	Структура	ЖХ-МС
A-45		770,06
A-46		755,98
A-47		836,23
A-48		741
A-49		726,96
A-50		741
A-51		780,4

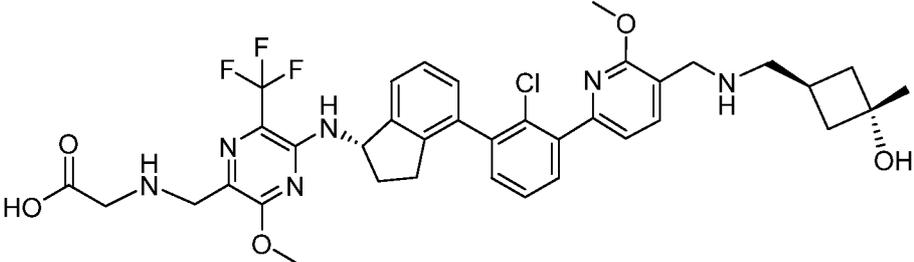
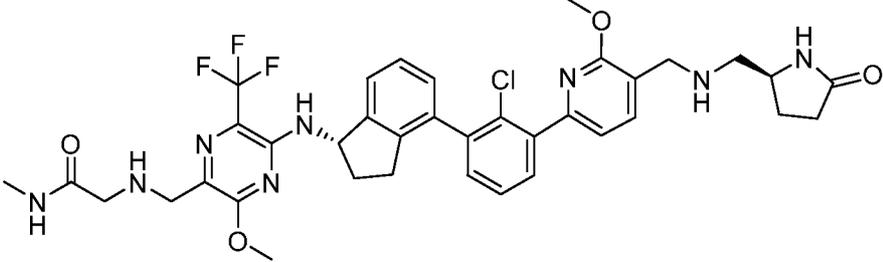
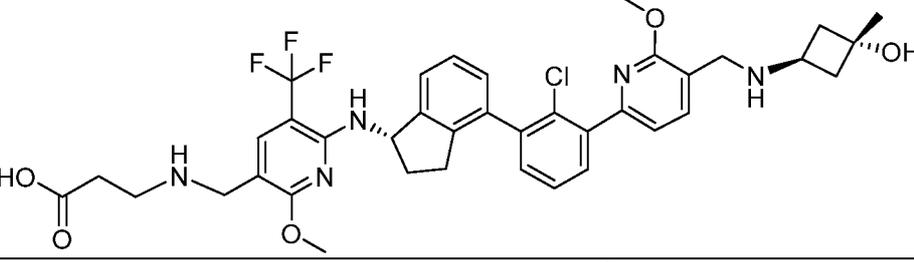
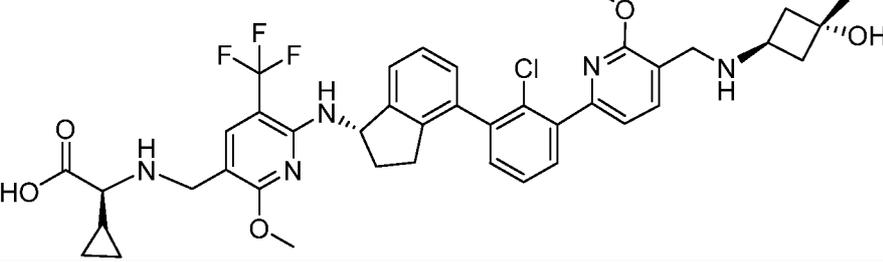
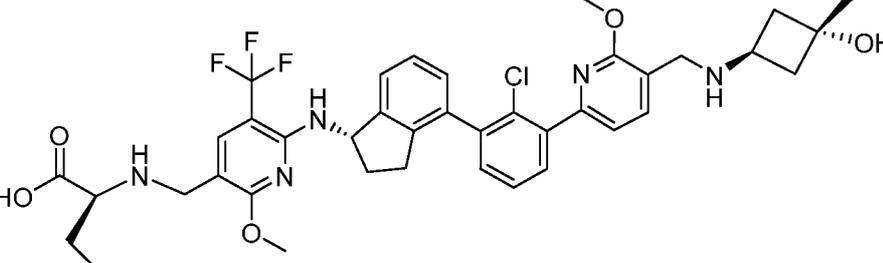
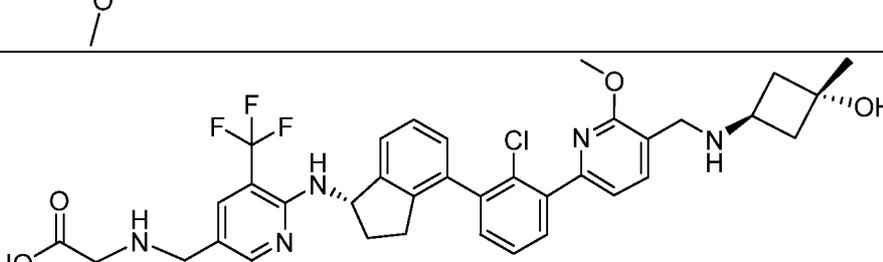
№	Структура	ЖХ-МС
A-52		780,4
A-53		779,2
A-54		738,2
A-55		765,204
A-56		778,4
A-57		752,3
A-58		792,4

№	Структура	ЖХ-МС
A-59		805,4
A-60		778,4
A-61		805,4
A-62		820,4
A-63		726,2
A-64		753,2
A-65		739,2

№	Структура	ЖХ-МС
A-66		740,3
A-67		726,3
A-68		767,4
A-69		805,906
A-70		805,881
A-71		753,03
A-72		712,953

№	Структура	ЖХ-МС
A-73		698,941
A-74		726,965
A-75		712,965
A-76		794,022
A-77		808,044
A-78		792,841
A-79		806,887

№	Структура	ЖХ-МС
A-80		806,005
A-81		806,022
A-82		834,34
A-83		753,93
A-84		739,9
A-85		766,96
A-86		754,97

№	Структура	ЖХ-МС
A-87		740,95
A-88		752,90
A-89		739,79
A-90		765,92
A-91		769,81
A-92		753,92

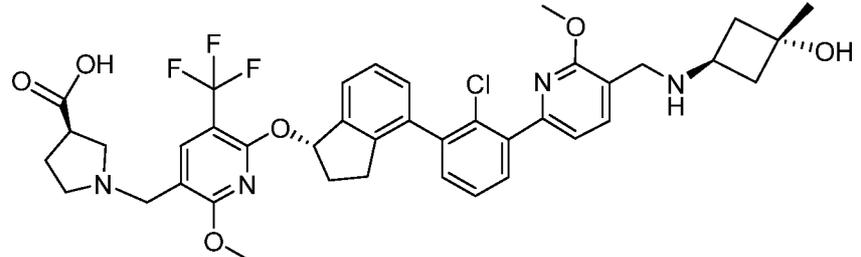
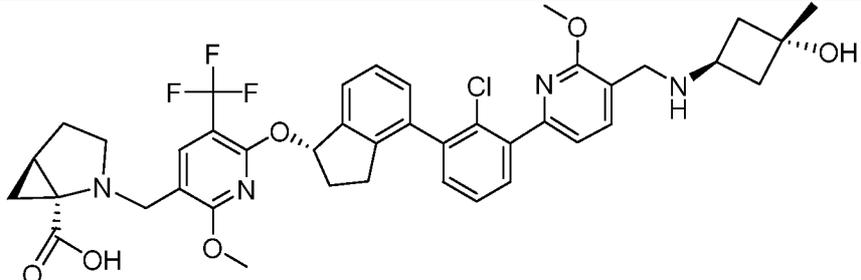
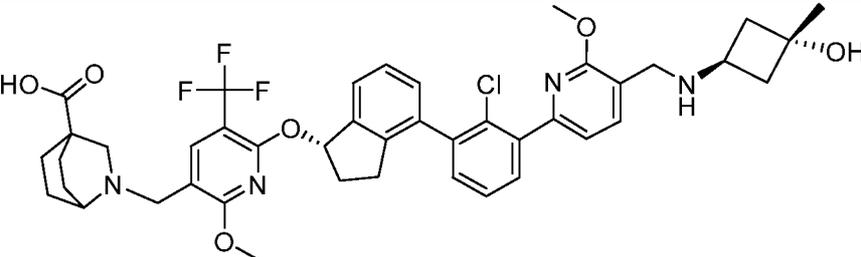
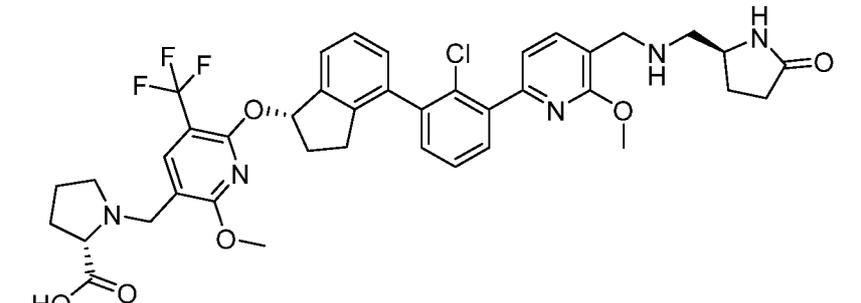
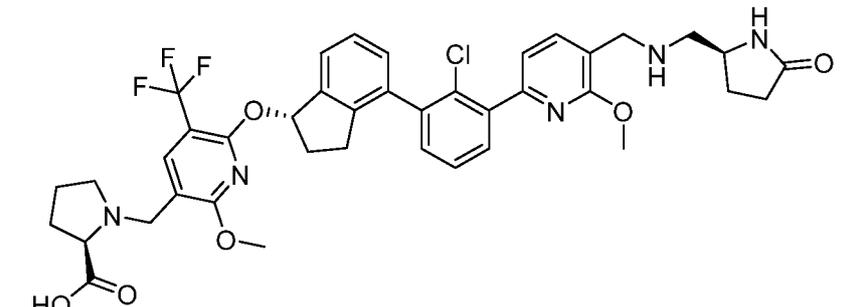
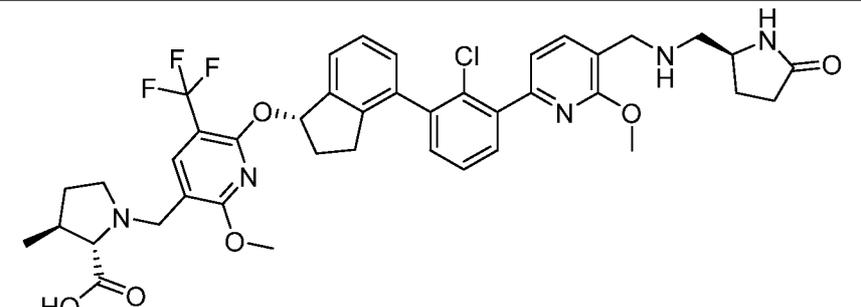
№	Структура	ЖХ-МС
A-93		740,94
A-94		766,94
A-95		754,92
A-96		767,98
A-97		781,03
A-98		751,83

№	Структура	ЖХ-МС
A-99		767,8
A-100		783,91
A-101		780,04
A-102		752,89
A-103		738,85
A-104		767,81

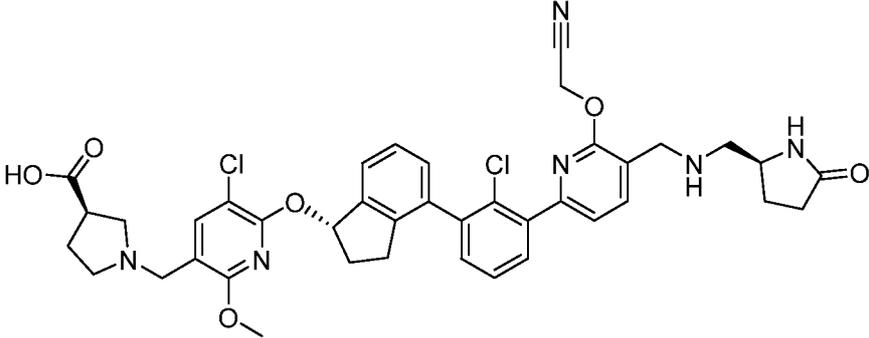
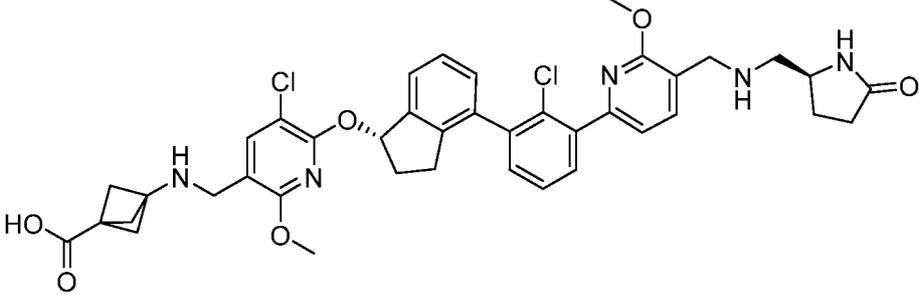
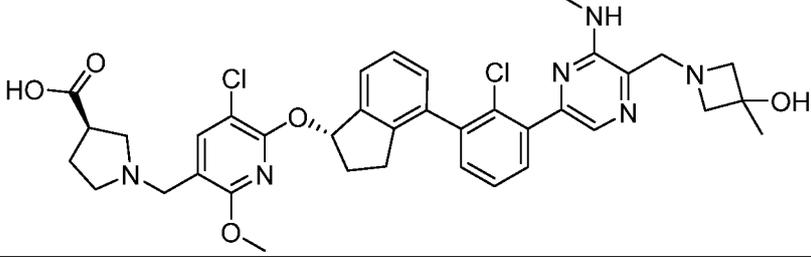
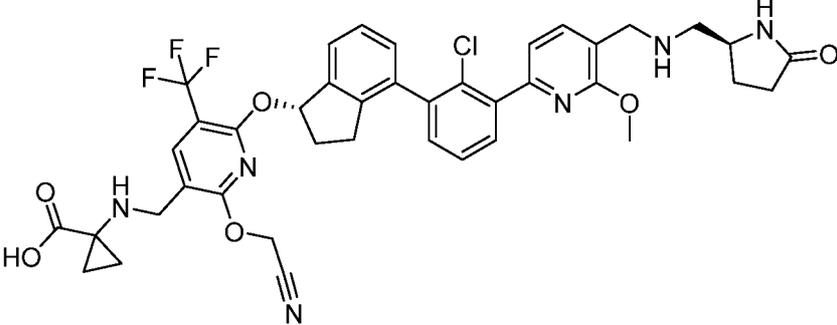
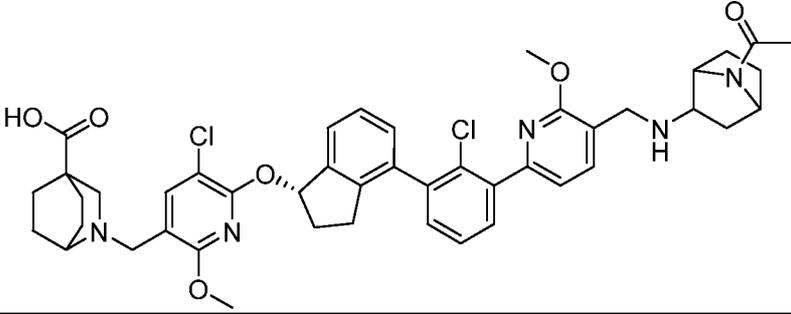
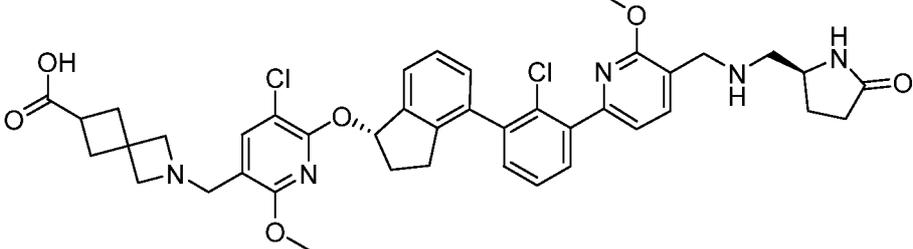
№	Структура	ЖХ-МС
A-105		781,83
A-106		753,89
A-107		739,93
A-108		744,0
A-109		741,0

Таблица 1В

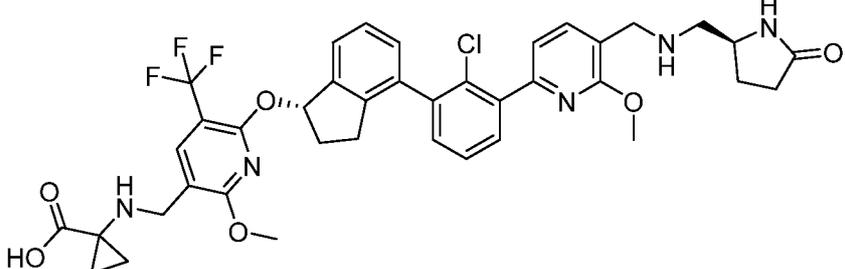
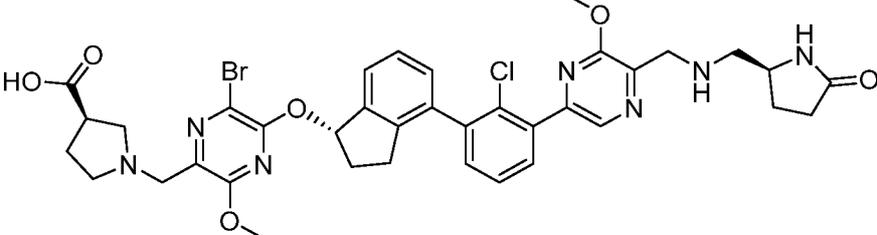
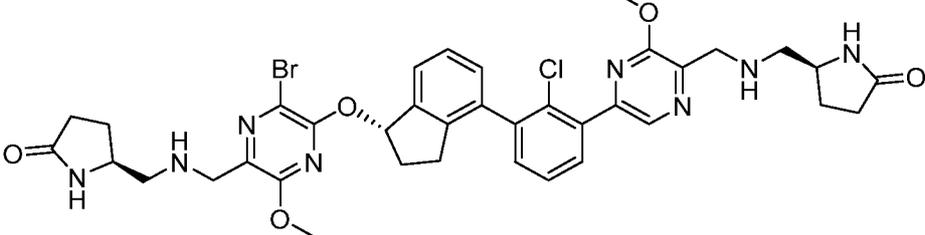
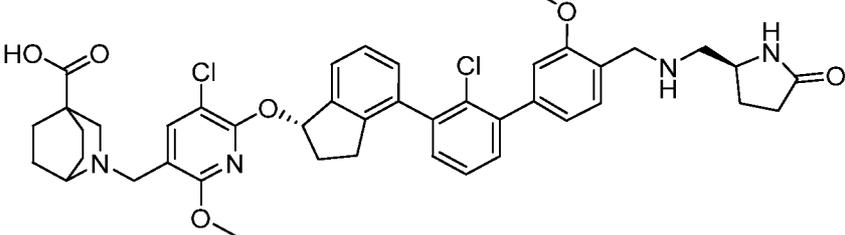
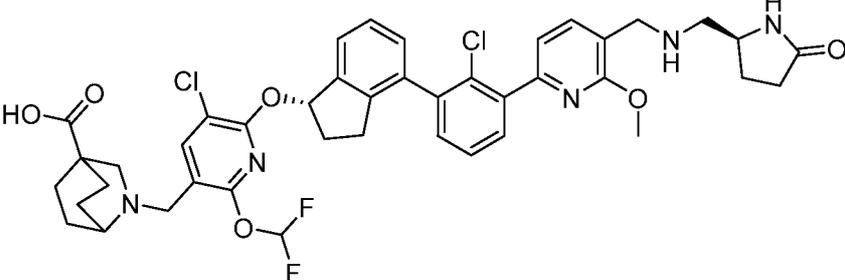
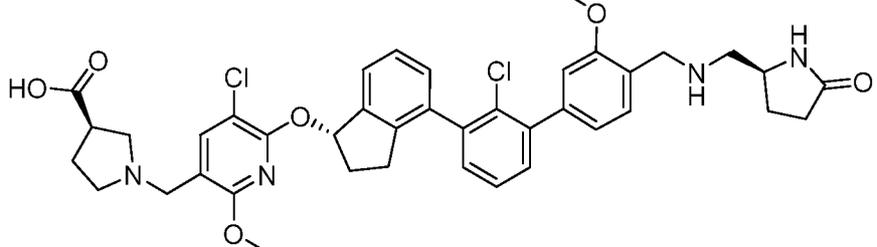
№	Структура	ЖХ-МС
B-1		755,11

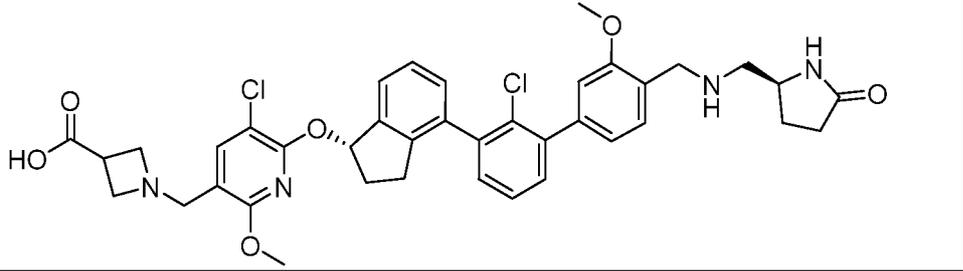
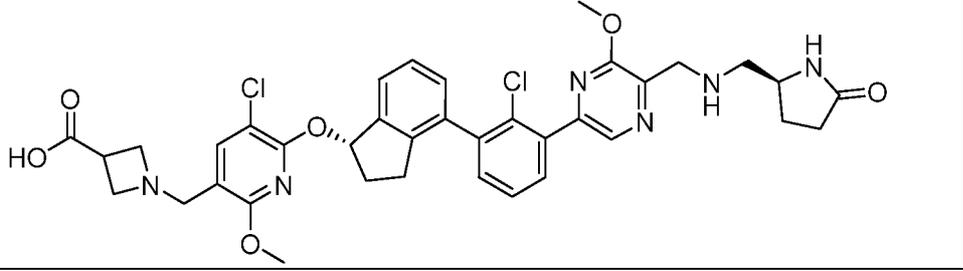
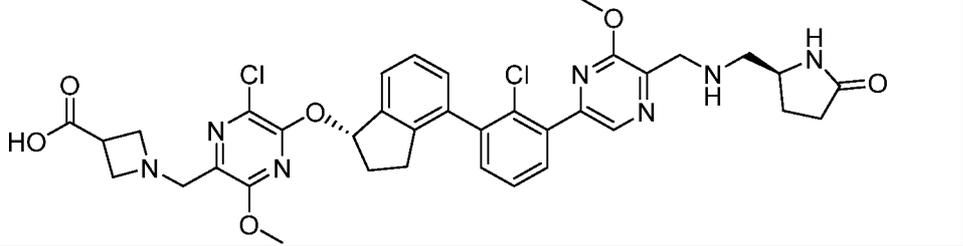
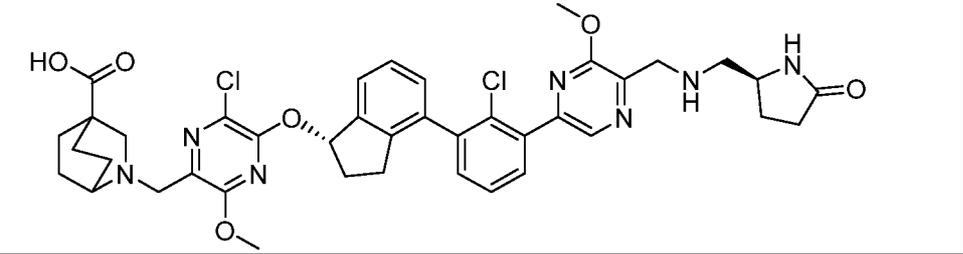
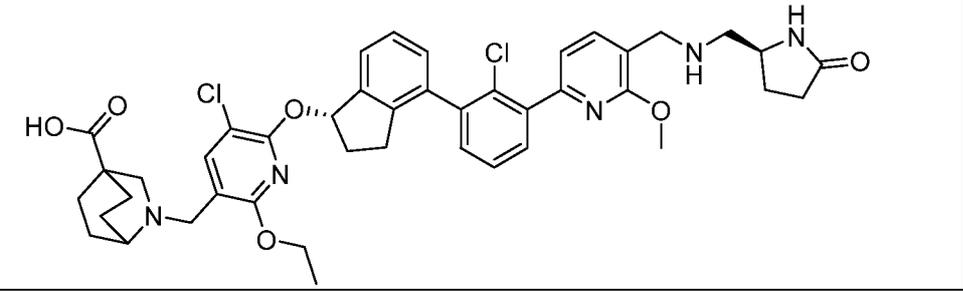
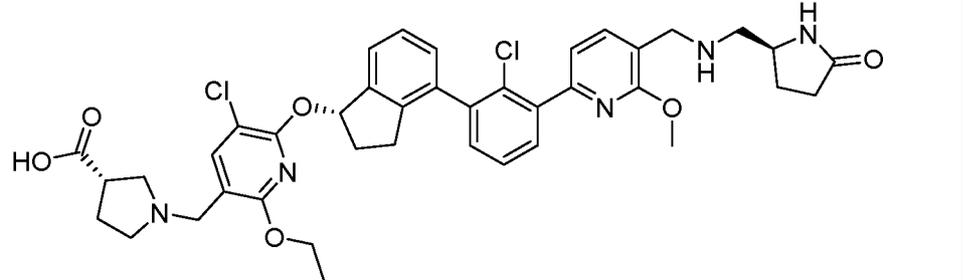
№	Структура	ЖХ-МС
B-2		767,09
B-3		779,1
B-4		807,11
B-5		781,2
B-6		781,2
B-7		795,3

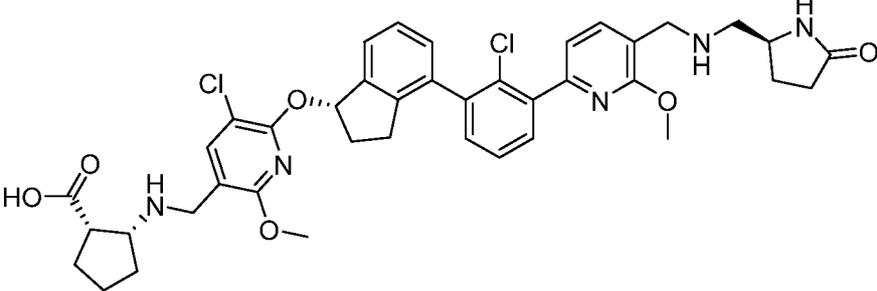
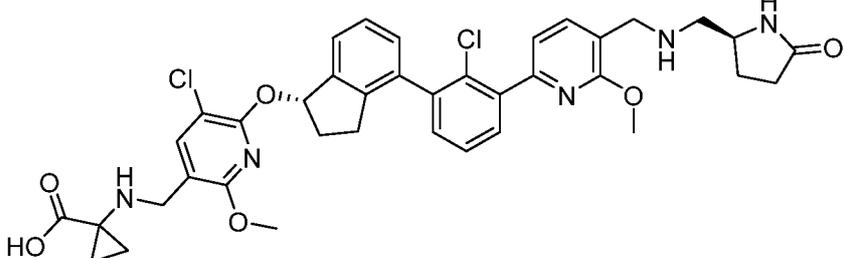
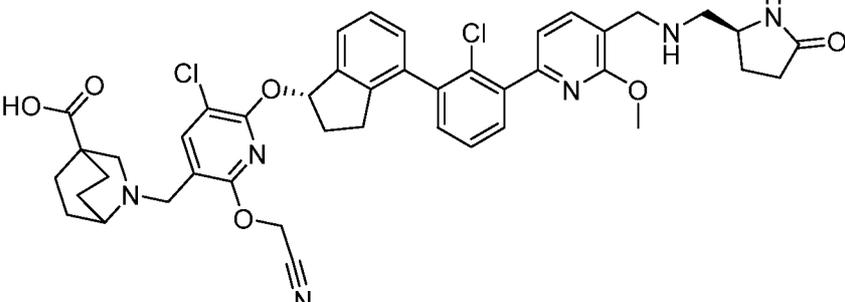
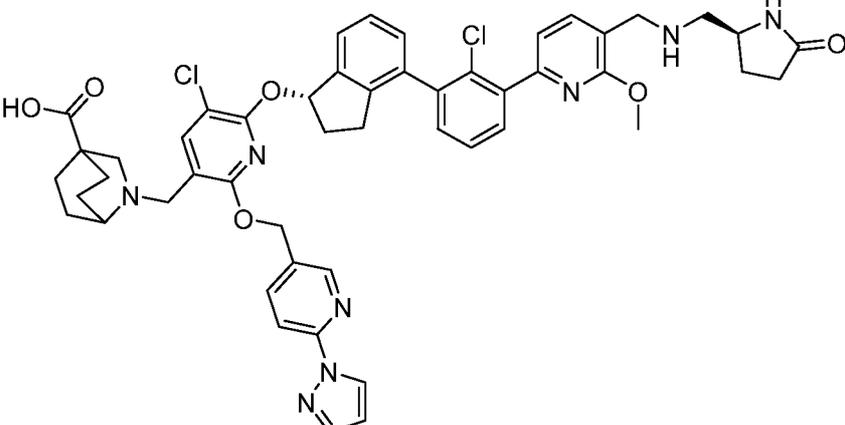
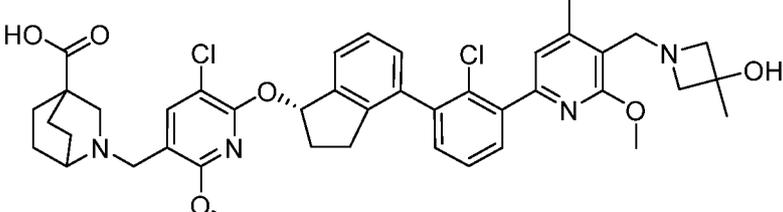
№	Структура	ЖХ-МС
B-8		795,3
B-9		746,25
B-10		746,25
B-11		786,28
B-12		769,2
B-13		795,3

№	Структура	ЖХ-МС
B-19		771,2
B-20		757,8
B-21		719
B-22		792,2
B-23		826,31
B-24		771,9

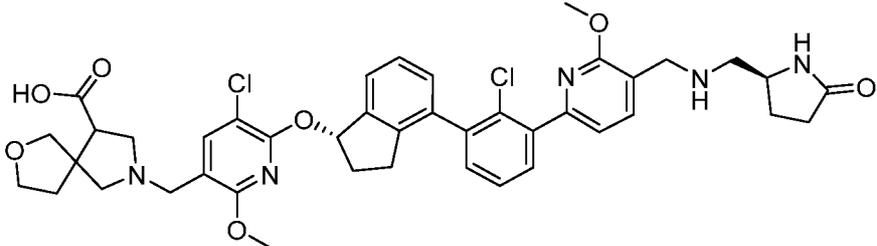
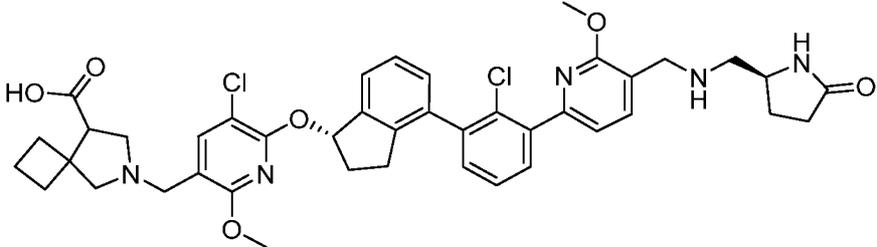
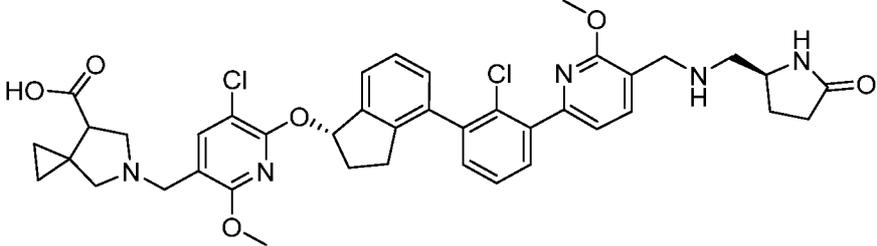
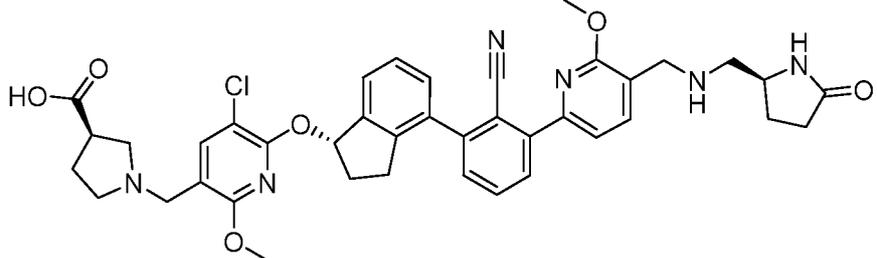
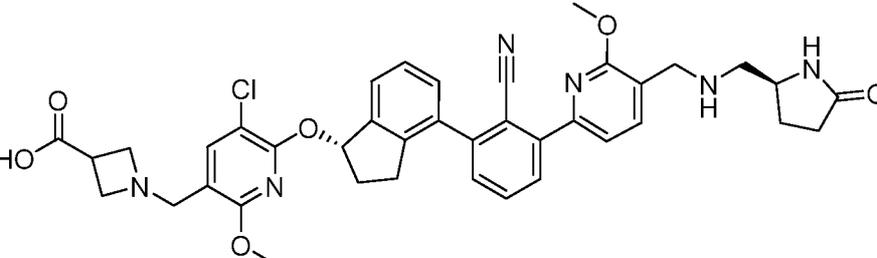
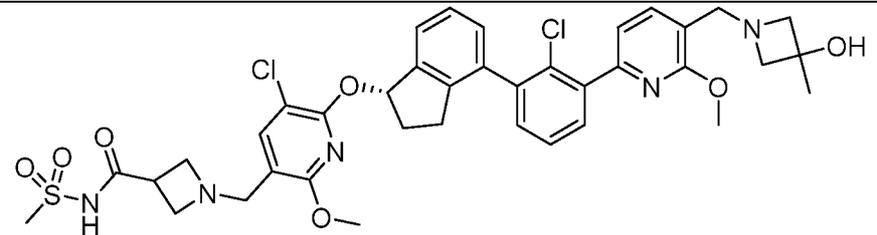
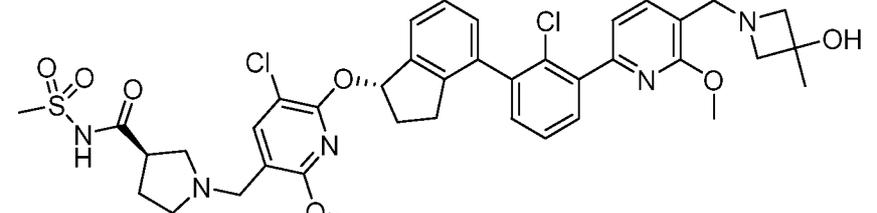
№	Структура	ЖХ-МС
B-25		788
B-26		757,8
B-27		719,9
B-28		759,9
B-29		878,7
B-30		906,8

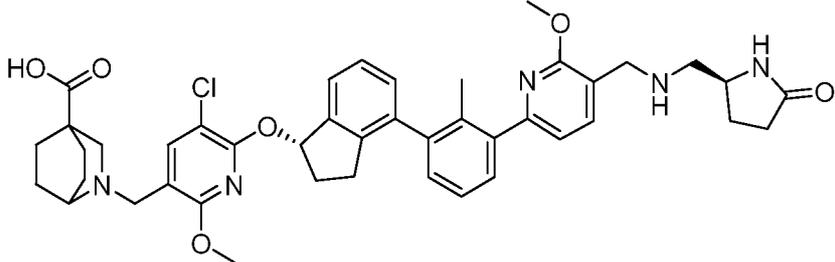
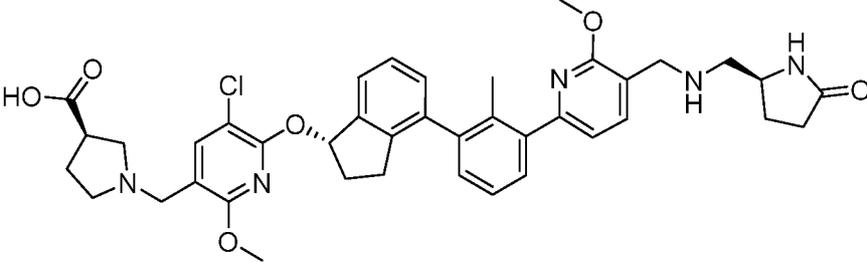
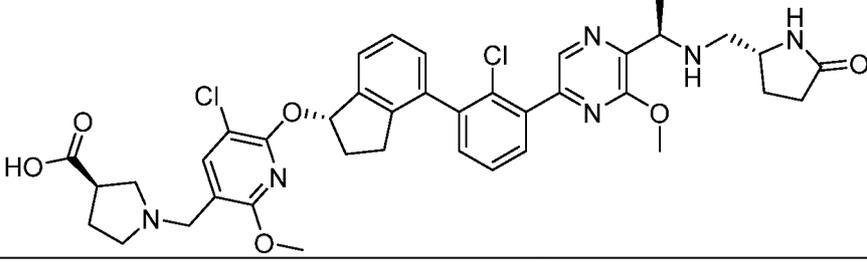
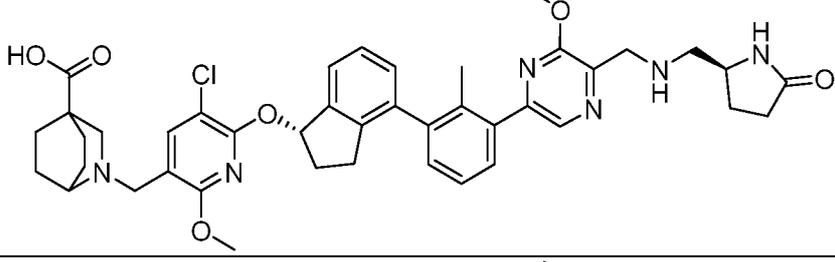
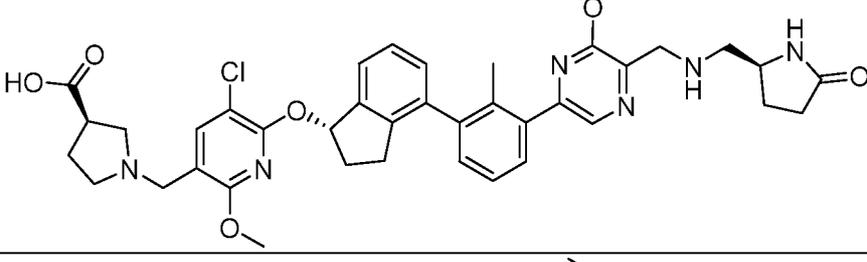
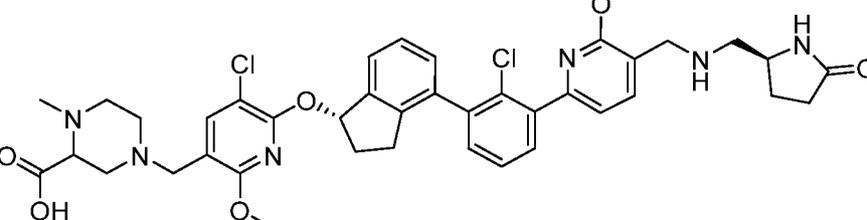
№	Структура	ЖХ-МС
B-36		767,2
B-37		792,1
B-38		791,2
B-39		785,29
B-40		823,7
B-41		745,26

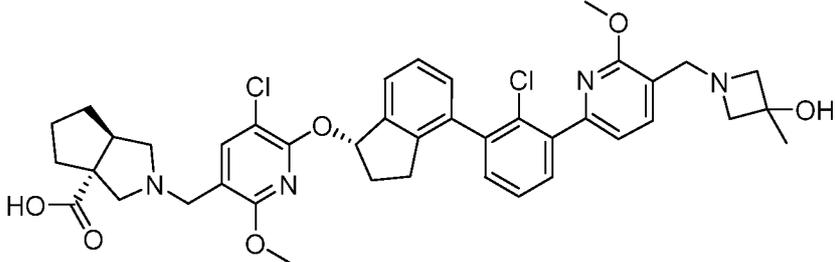
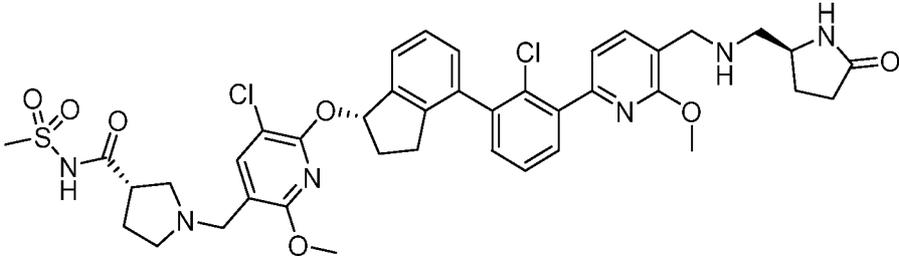
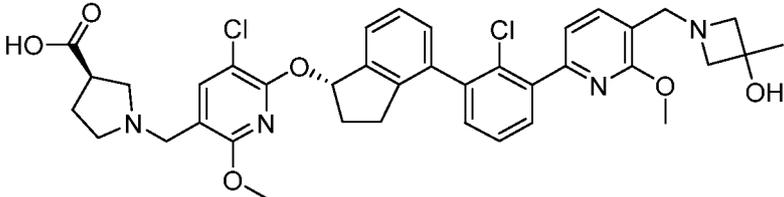
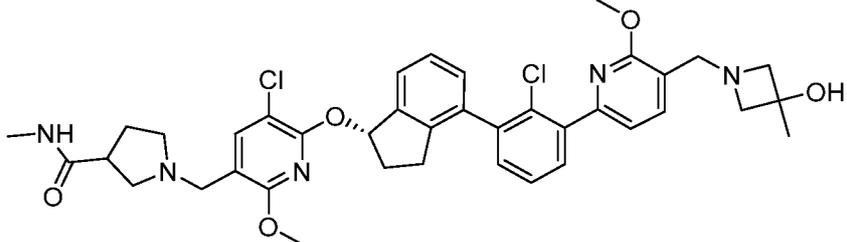
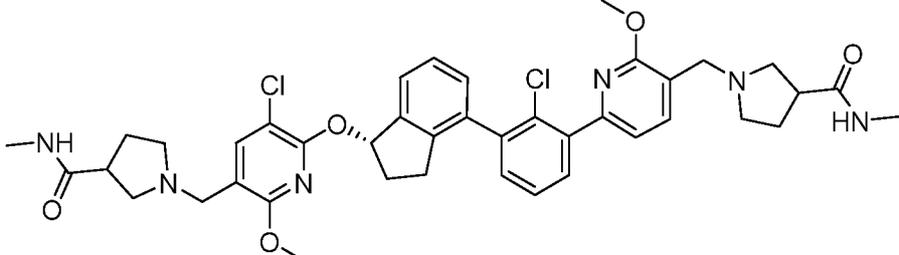
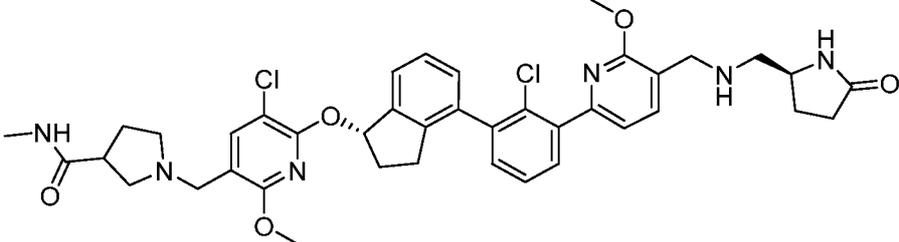
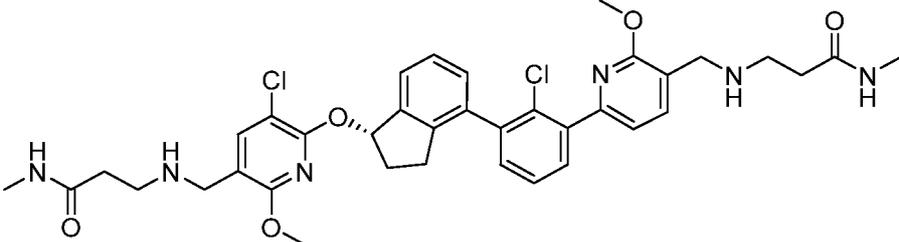
№	Структура	ЖХ-МС
B-42		731,24
B-43		733,23
B-44		734,2
B-45		788,3
B-46		801,8
B-47		761,7

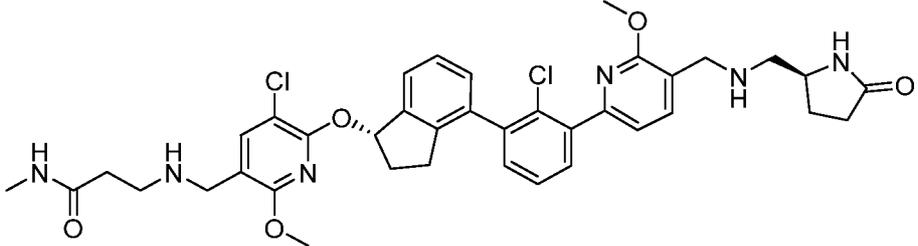
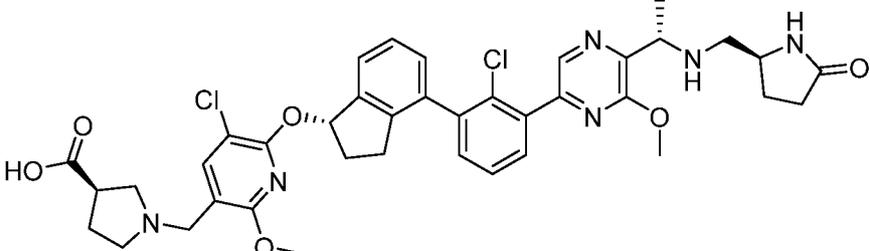
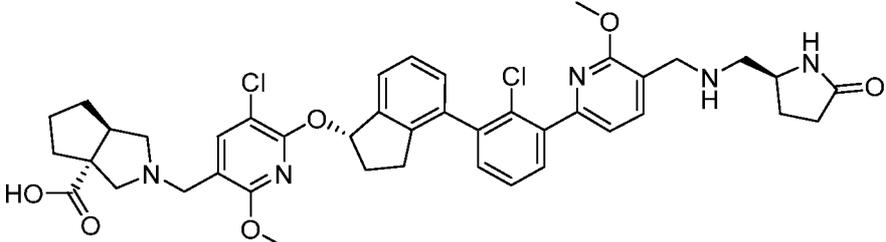
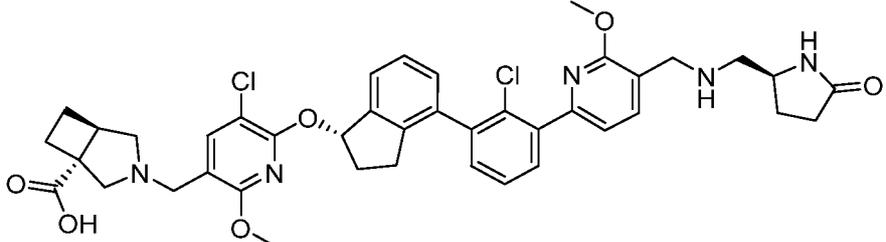
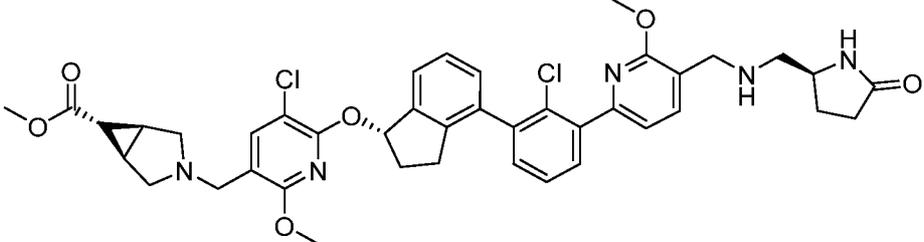
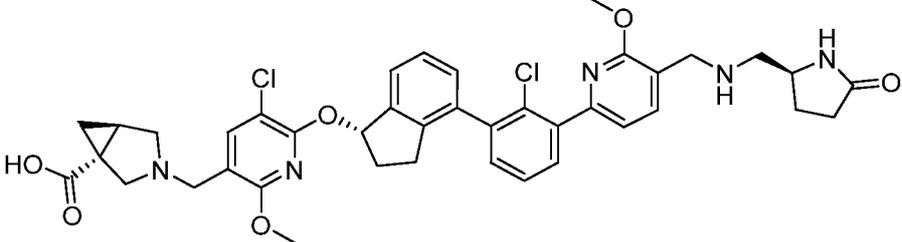
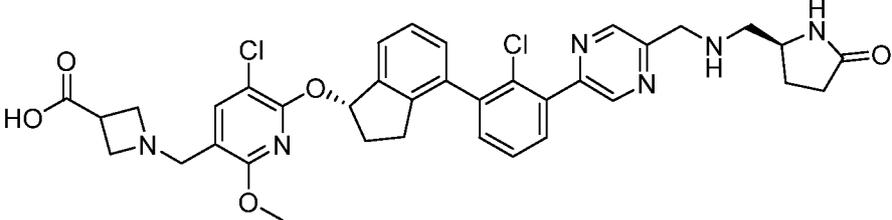
№	Структура	ЖХ-МС
B-53		761,7
B-54		733,7
B-55		812,8
B-56		930,9
B-57		772,942

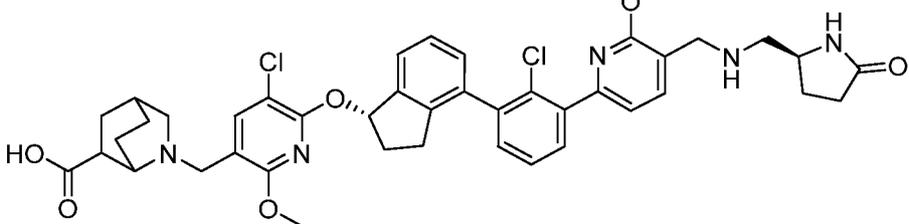
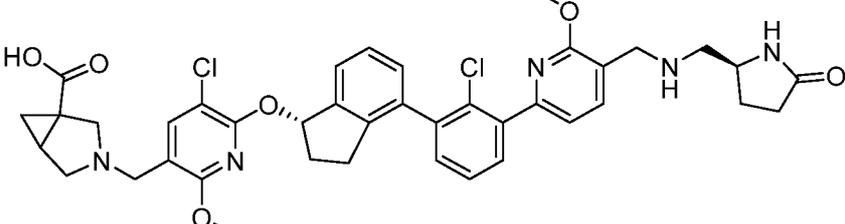
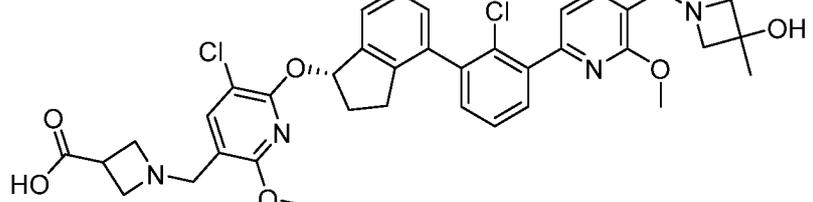
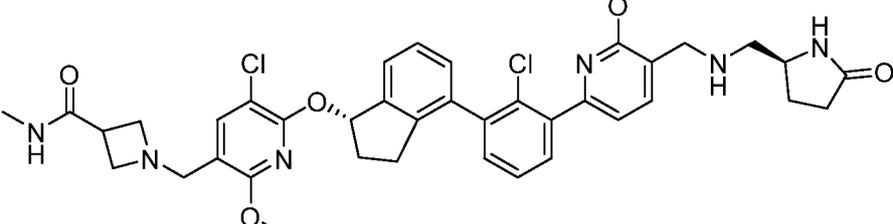
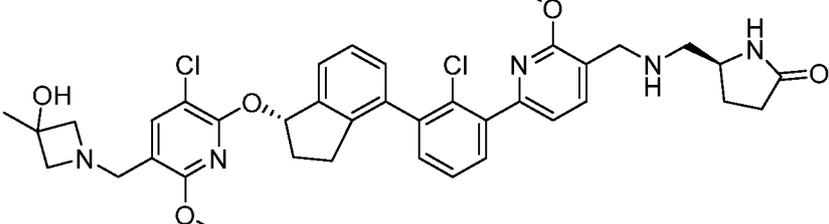
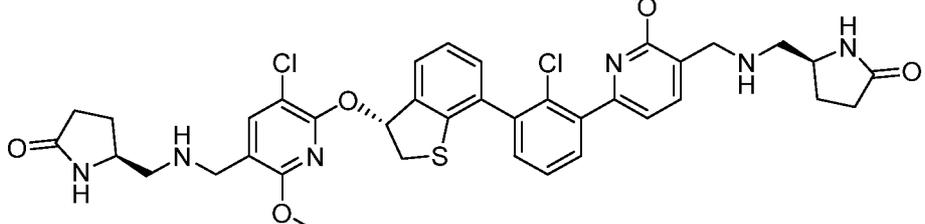
№	Структура	ЖХ-МС
B-65		849,8
B-66		849,8
B-67		889,8
B-68		777,32
B-69		738,28

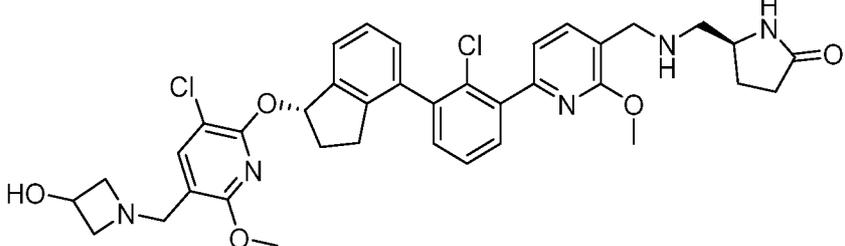
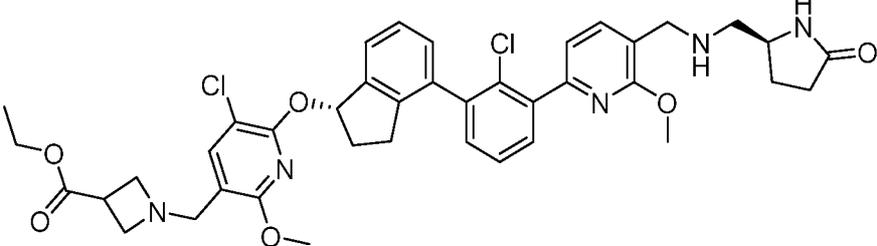
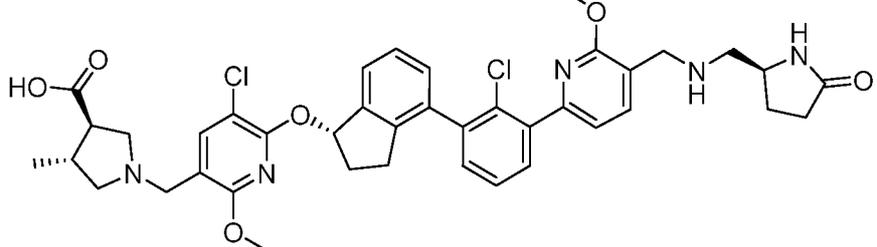
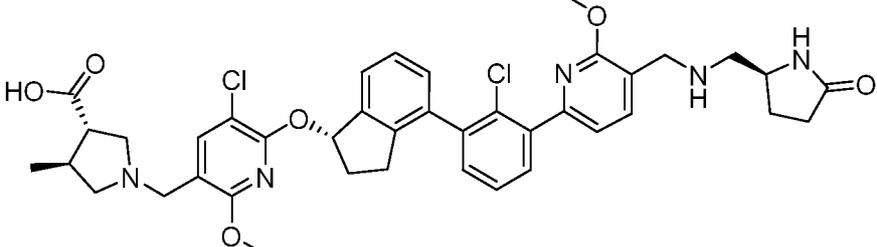
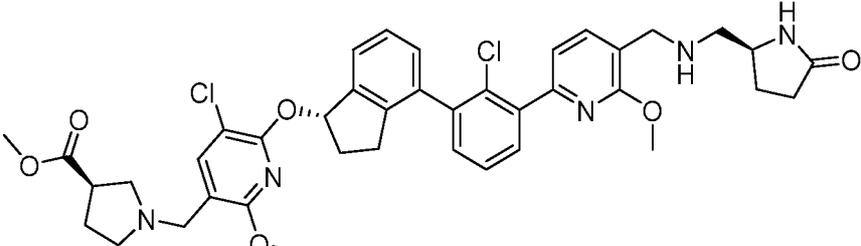
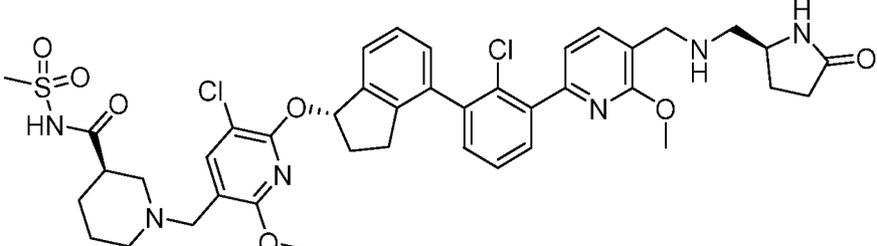
№	Структура	ЖХ-МС
B-70		801,9
B-71		786
B-72		771,9
B-73		737,29
B-74		723,27
B-75		783,7
B-76		797,8

№	Структура	ЖХ-МС
B-77		766,34
B-78		726,31
B-79		762,7
B-80		767,33
B-81		727,3
B-82		775,28

№	Структура	ЖХ-МС
B-83		758,9
B-84		824,8
B-85		718,955
B-86		731,9
B-87		772,9
B-88		759
B-89		720,9

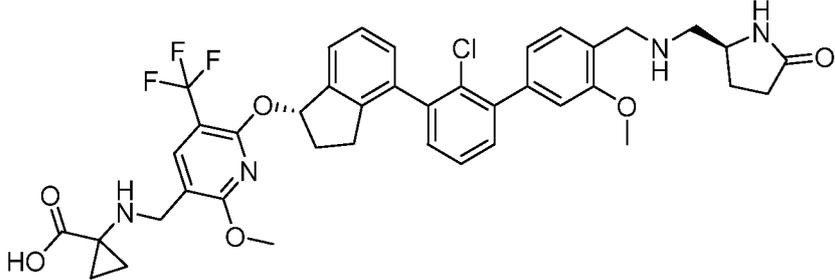
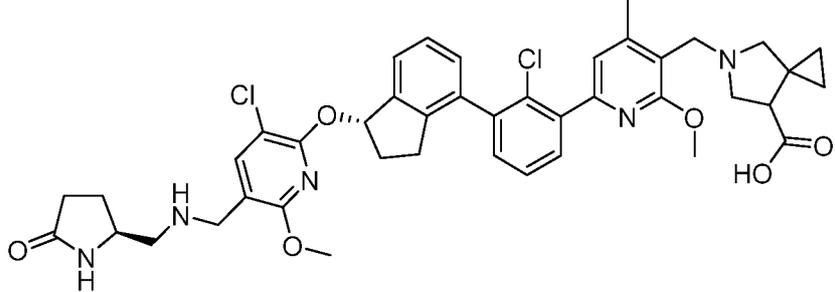
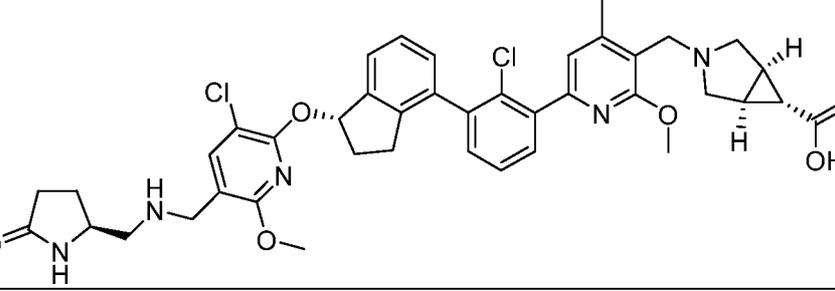
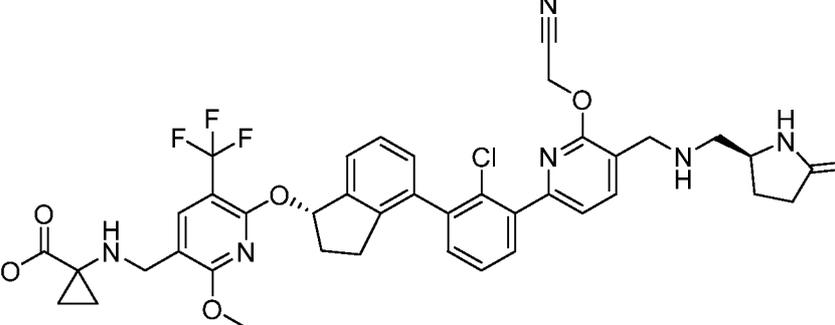
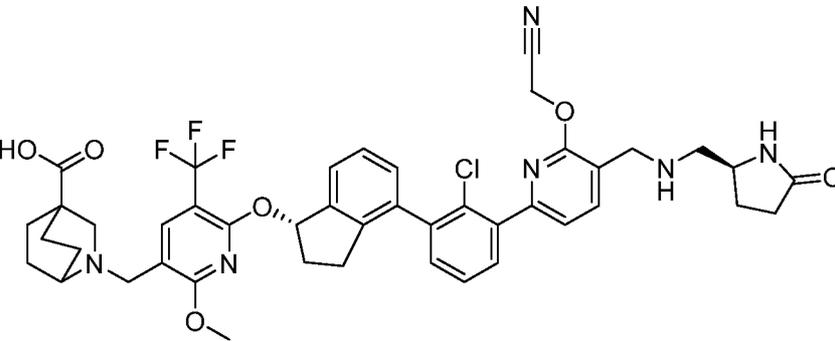
№	Структура	ЖХ-МС
B-90		733
B-91		762,7
B-92		785,9
B-93		771,9
B-94		770,8
B-95		757,8
B-96		703,22

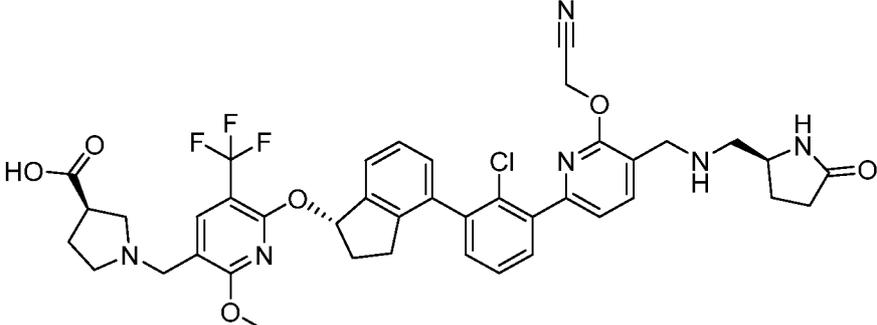
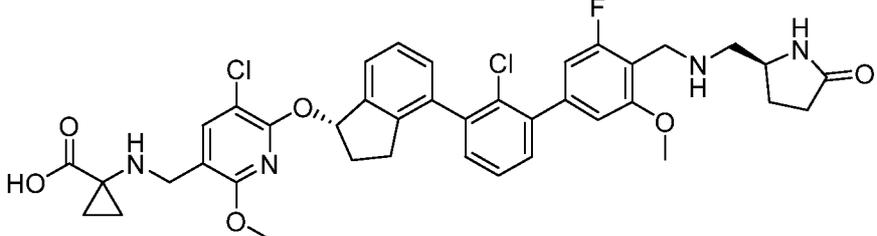
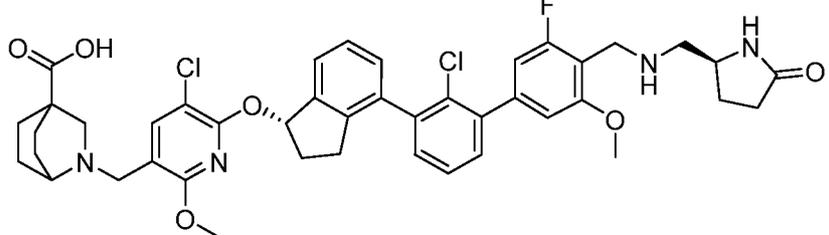
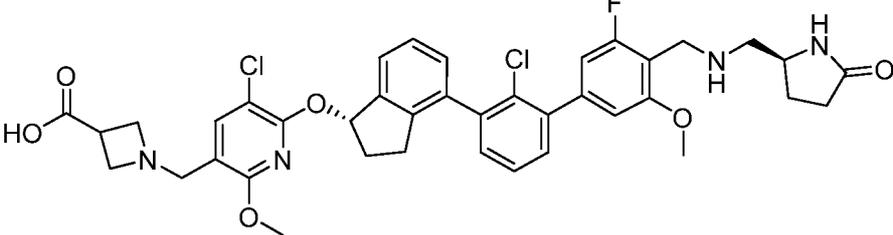
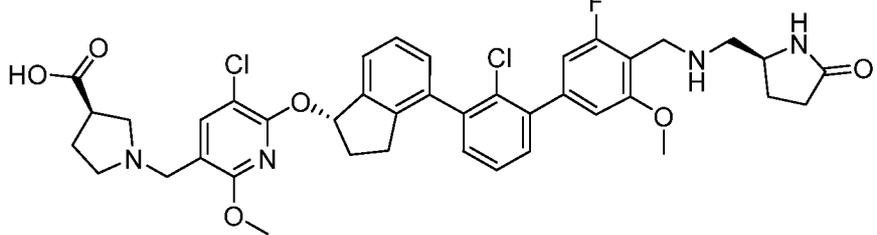
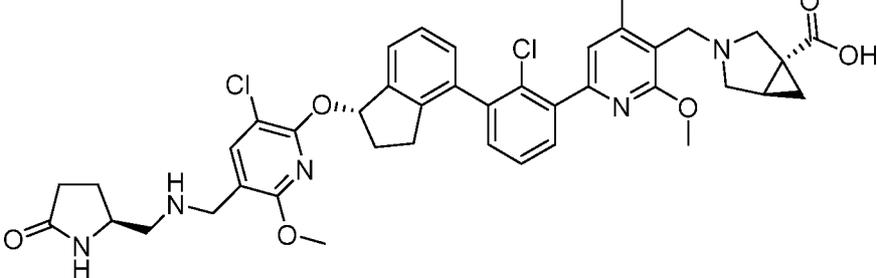
№	Структура	ЖХ-МС
B-97		717,24
B-98		786,28
B-99		758,2
B-100		706,6
B-101		745,2
B-102		718,3
B-103		763,2

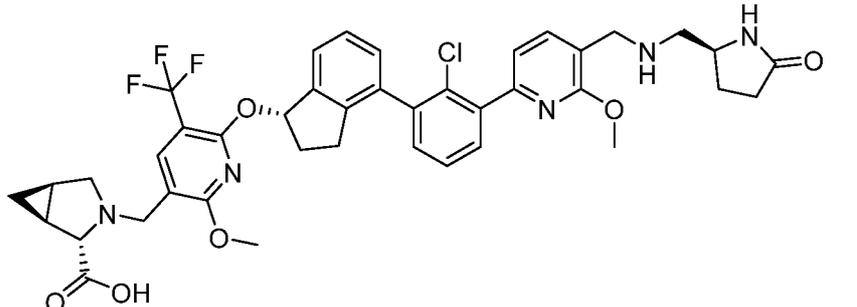
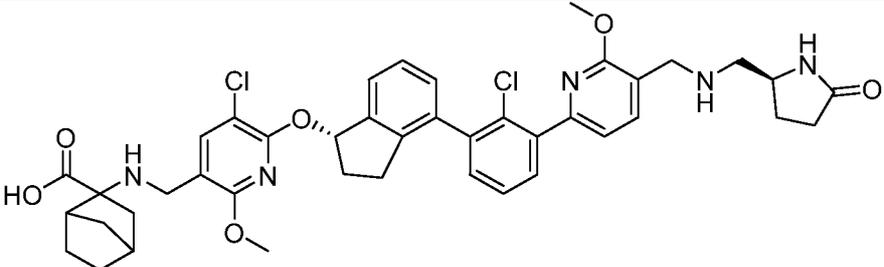
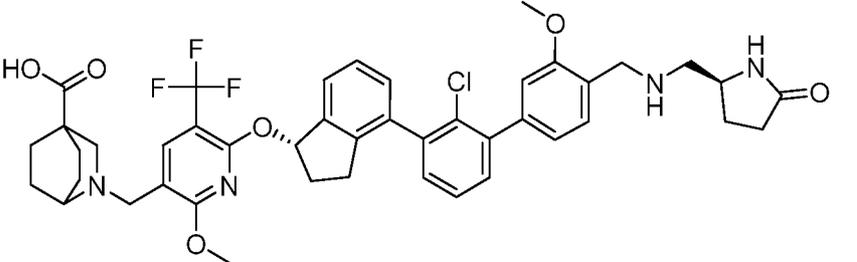
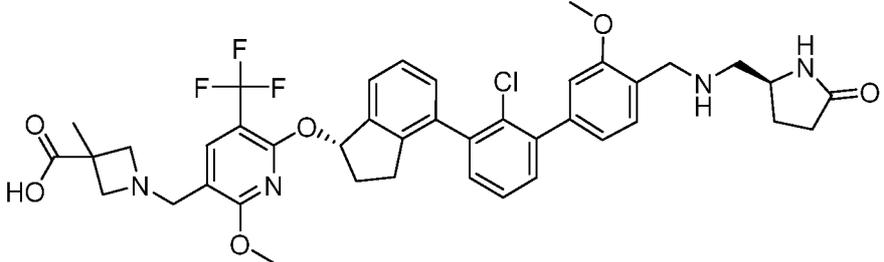
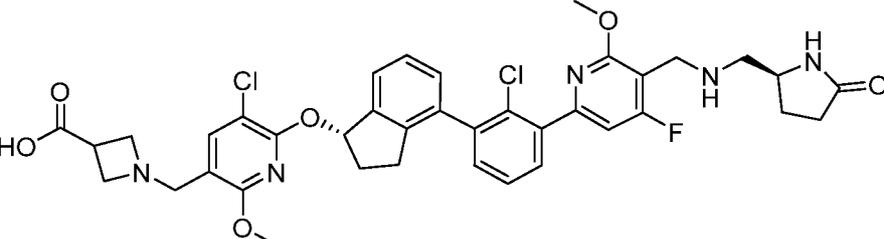
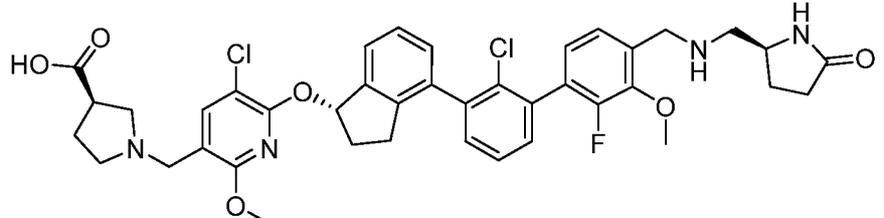
№	Структура	ЖХ-МС
B-104		722,6
B-105		761,7
B-106		760,27
B-107		760,27
B-108		761,7
B-109		838,8

№	Структура	ЖХ-МС
B-110		846,7
B-111		860,8
B-112		838,8
B-113		824,8
B-114		746,25
B-115		760,27

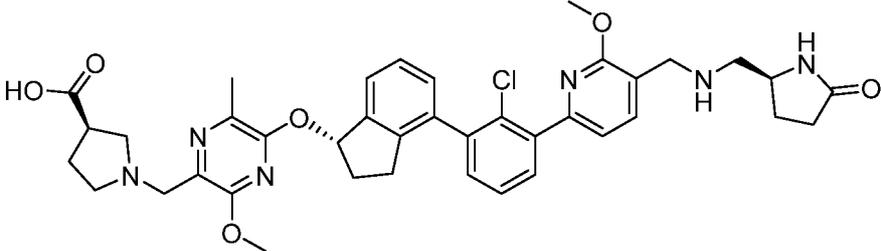
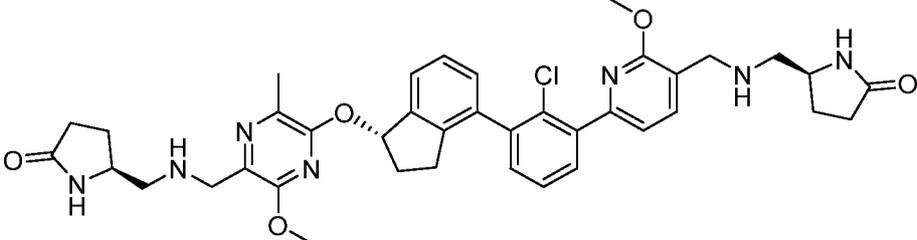
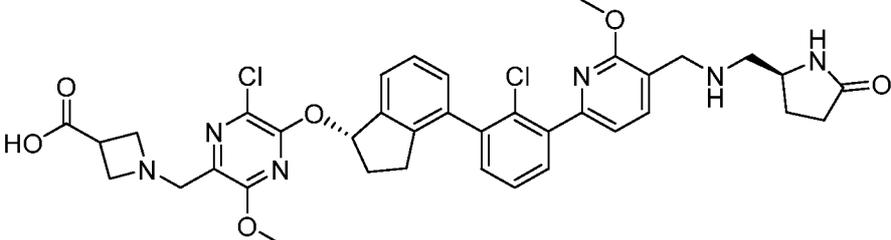
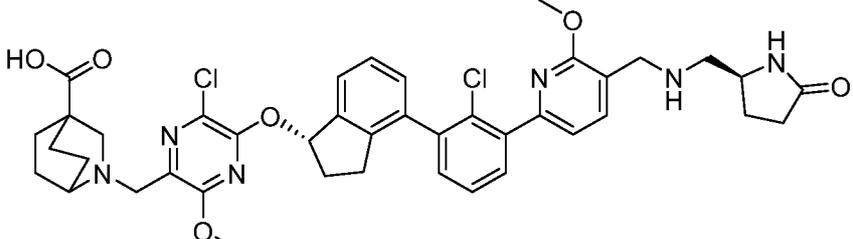
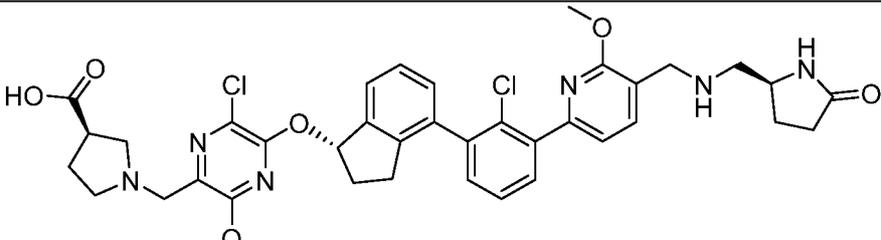
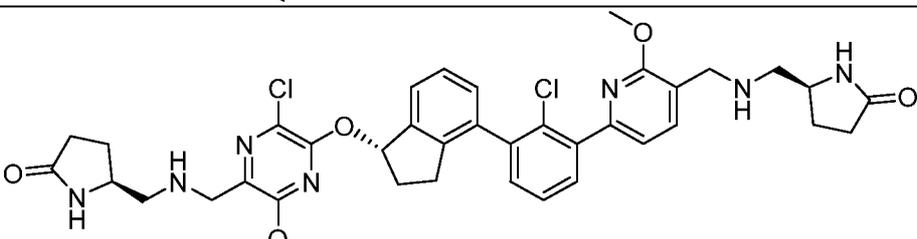
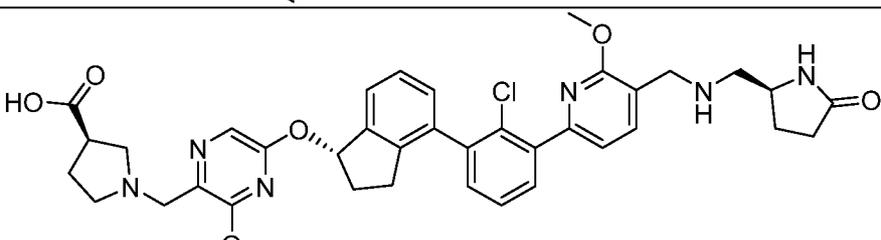
№	Структура	ЖХ-МС
B-116		734,791
B-117		792,3
B-118		794,3
B-119		780,200
B-120		768,200
B-121		768,2

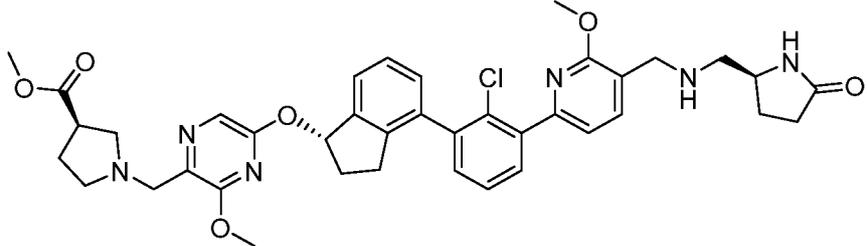
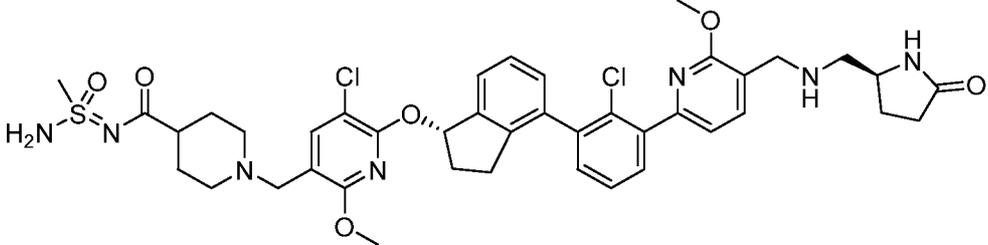
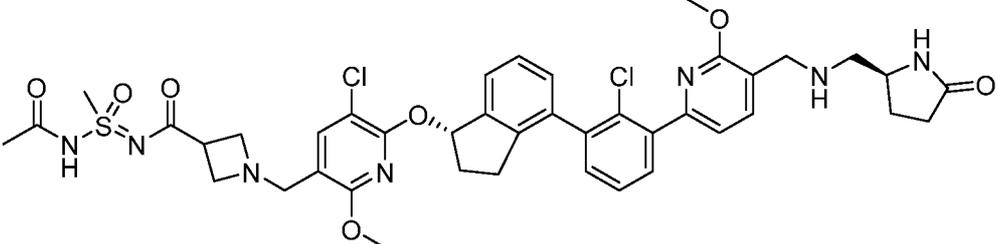
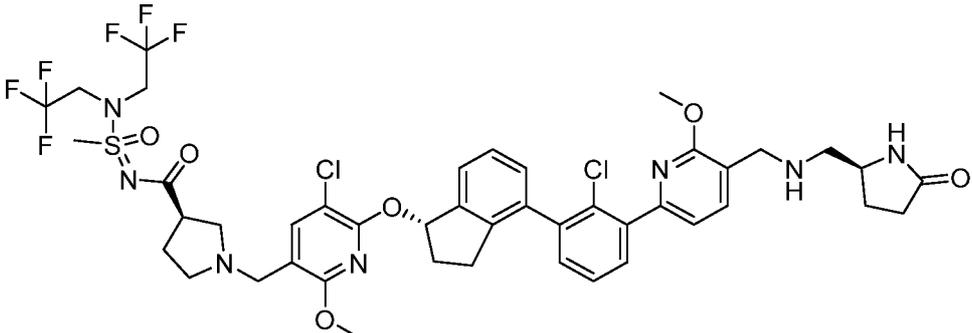
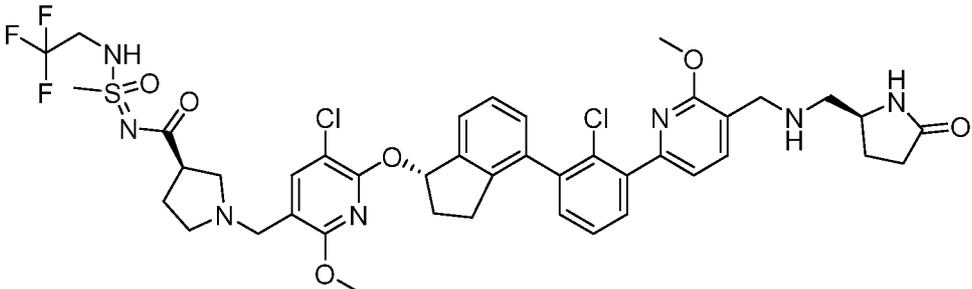
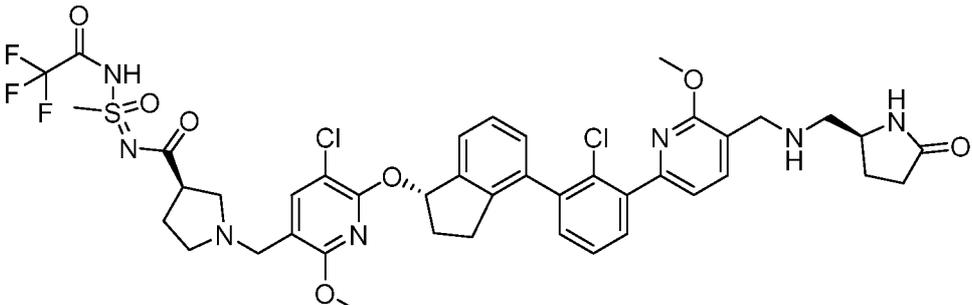
№	Структура	ЖХ-МС
B-122		766,2
B-123		786,181
B-124		772,001
B-125		791,2 (M+1)
B-126		845,2 (M+1)

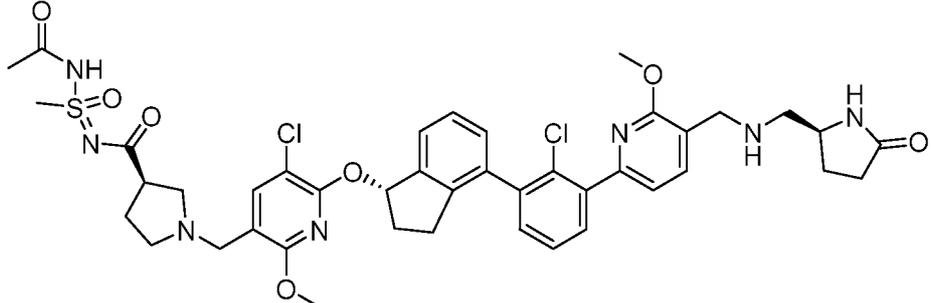
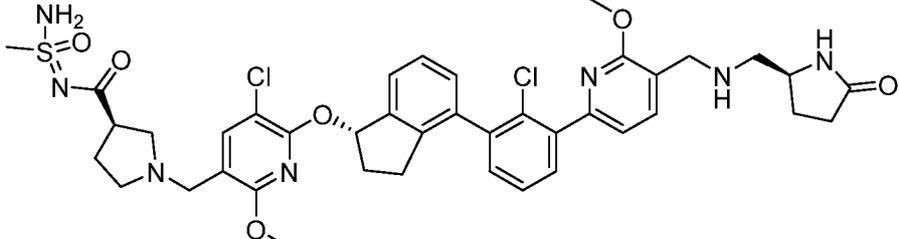
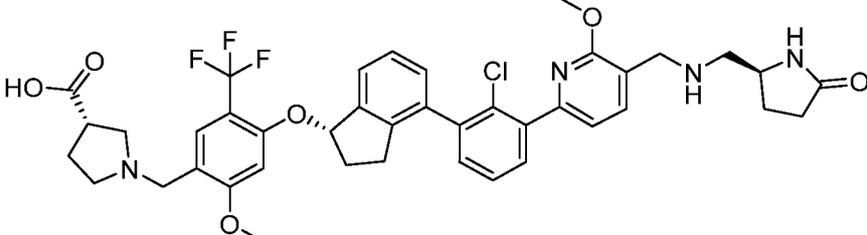
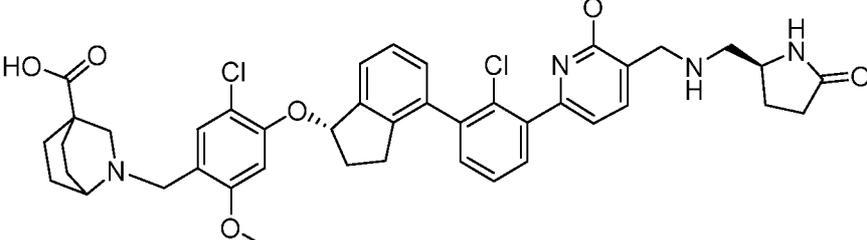
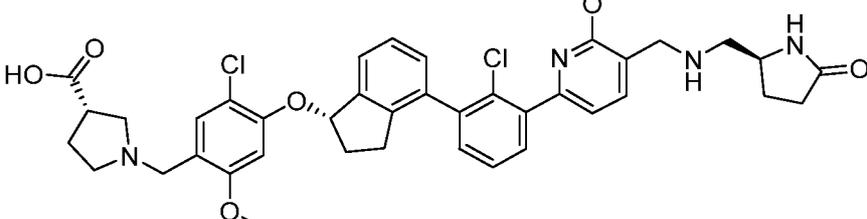
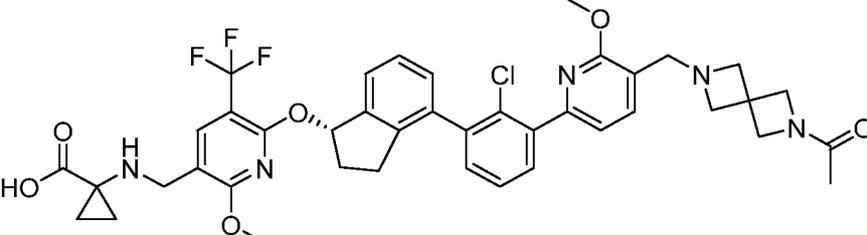
№	Структура	ЖХ-МС
B-127		805,2 (M+1)
B-128		748,858
B-129		803,003
B-130		748,966
B-131		762,975
B-132		772,053

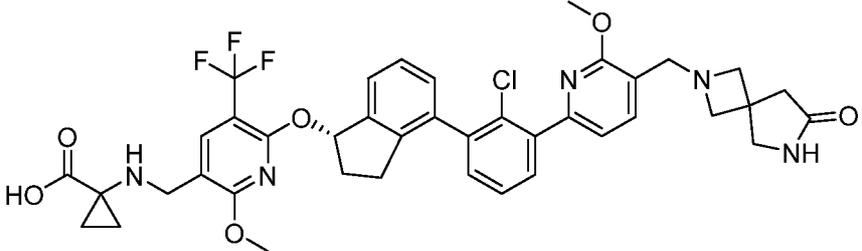
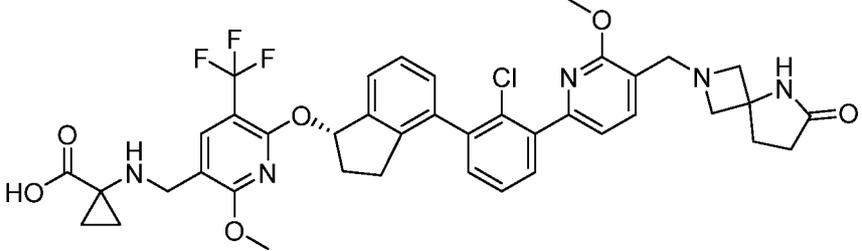
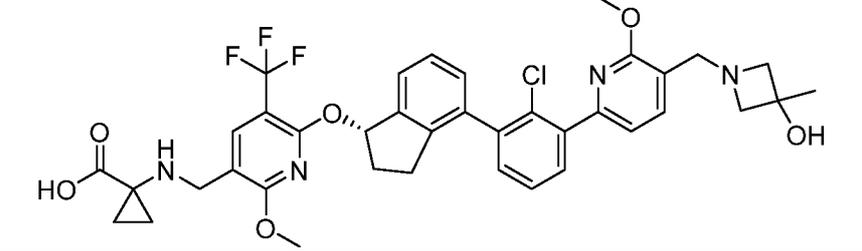
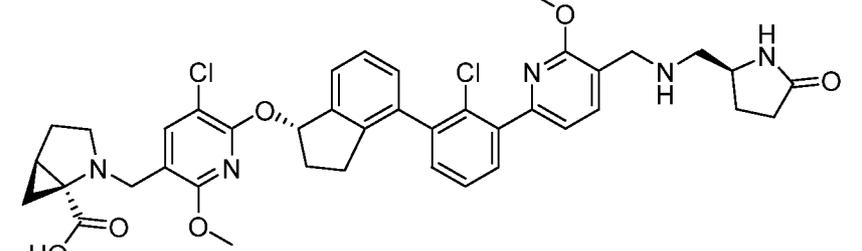
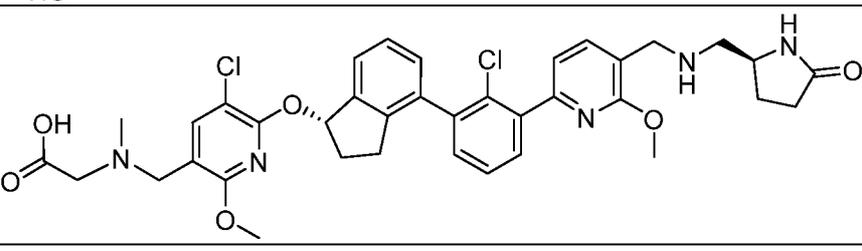
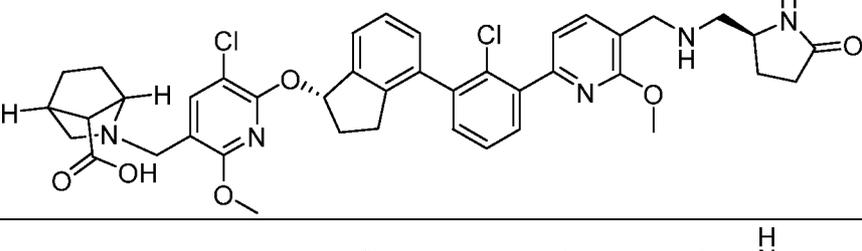
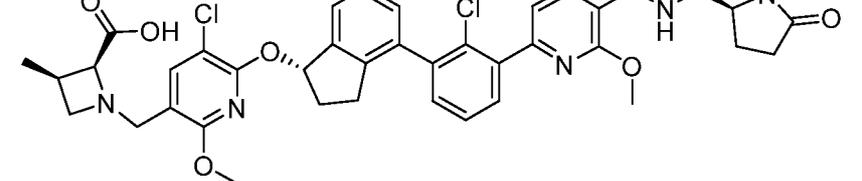
№	Структура	ЖХ-МС
B-138		793,2
B-139		786,2 (M+1)
B-140		819,31
B-141		779,28
B-142		749,9
B-143		762,941

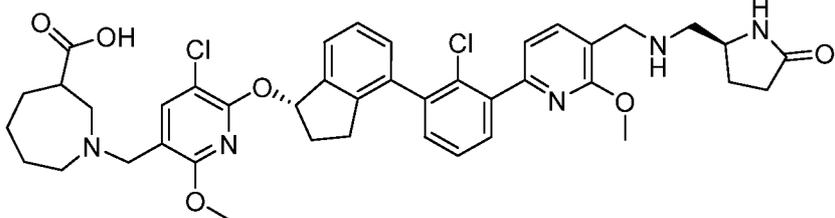
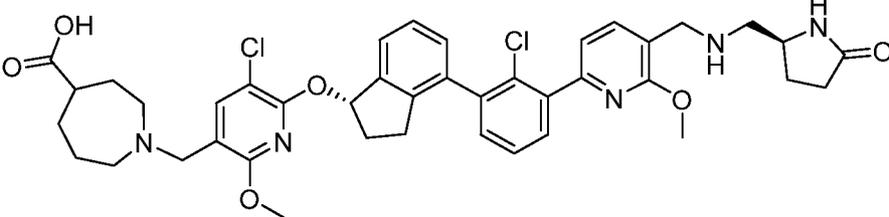
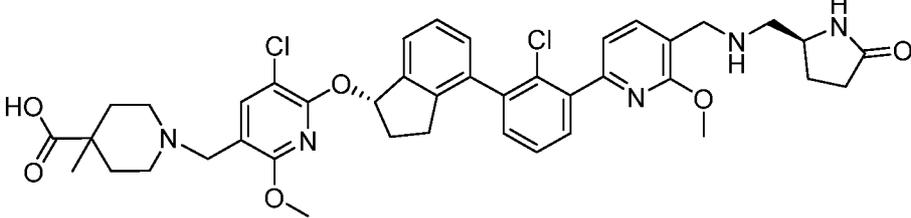
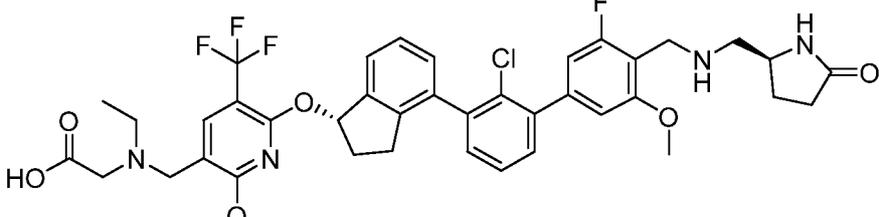
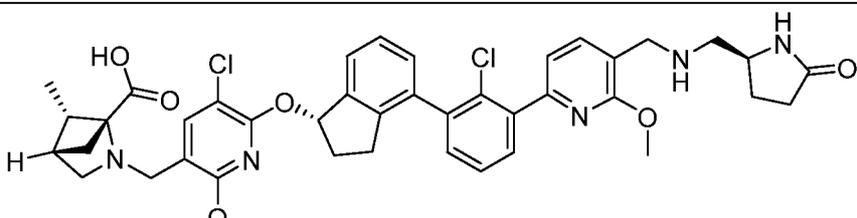
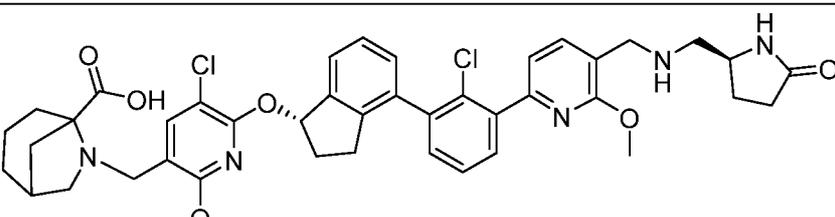
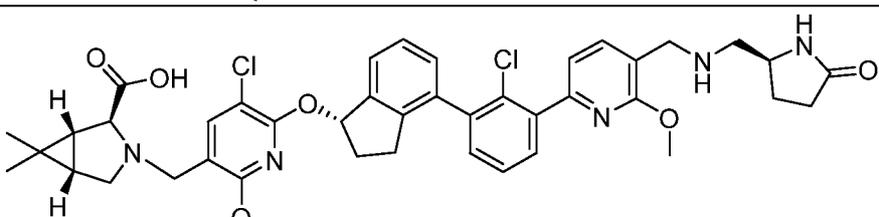
№	Структура	ЖХ-МС
B-144		807,3
B-145		793,2
B-146		782,3
B-147		770,2
B-148		713,2
B-149		767,3

№	Структура	ЖХ-МС
B-150		727,3
B-151		726,3
B-152		733,2
B-153		787,3
B-154		747,2
B-155		746,2
B-156		713,2

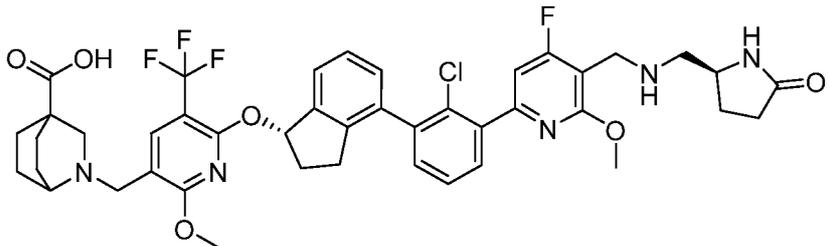
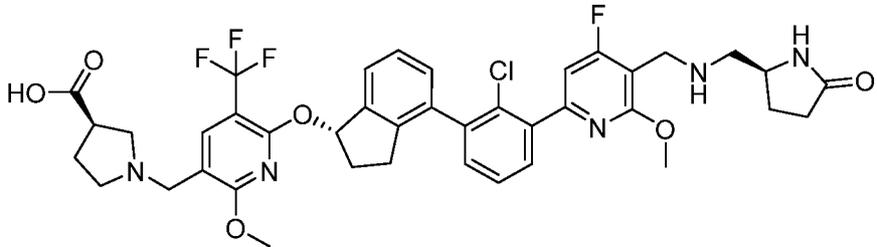
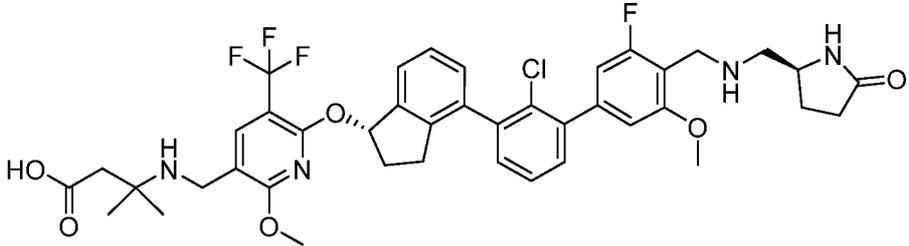
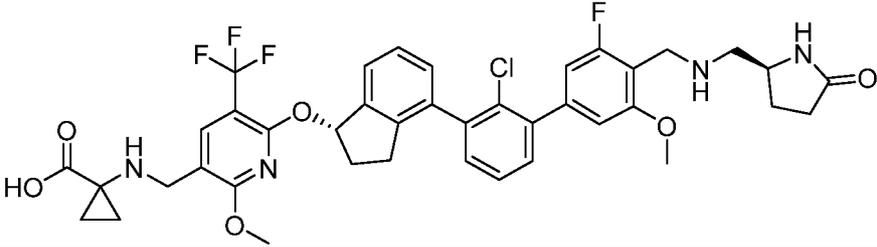
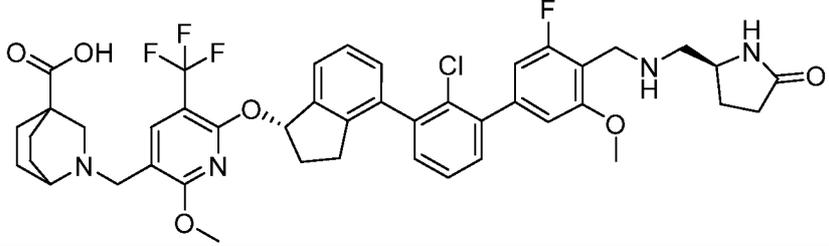
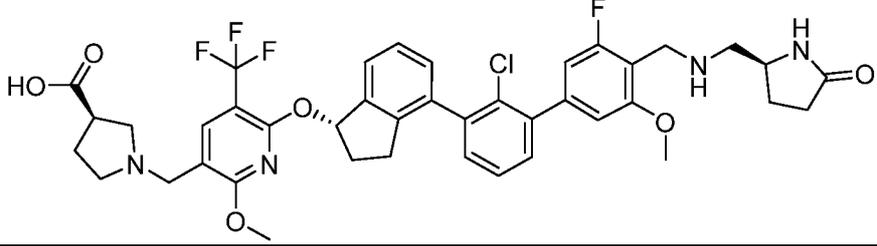
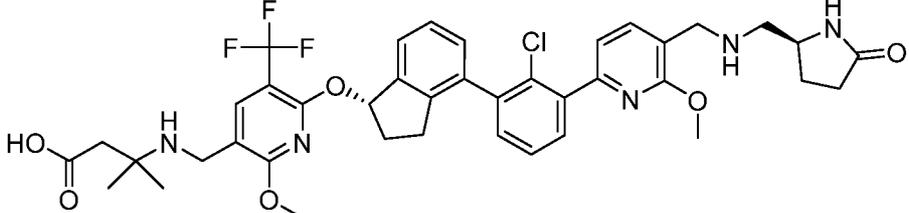
№	Структура	ЖХ-МС
B-157		727,3
B-158		836,2
B-159		850,2
B-160		986,2
B-161		904,2
B-162		918,2

№	Структура	ЖХ-МС
B-163		864,2
B-164		822,2
B-165		779,12
B-166		785,12
B-167		745,12
B-168		792,2

№	Структура	ЖХ-МС
B-169		778,2
B-170		778,2
B-171		739,2
B-172		752,8
B-173		719,909
B-174		771,977
B-175		745,897

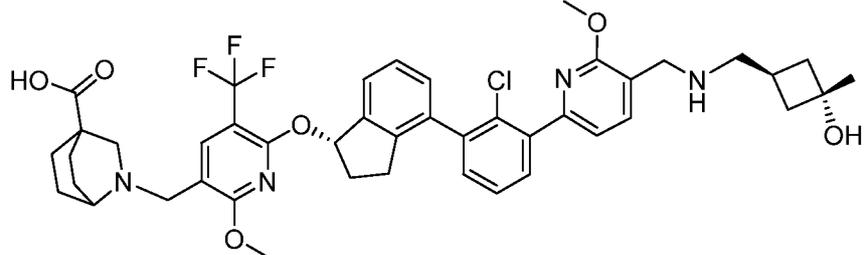
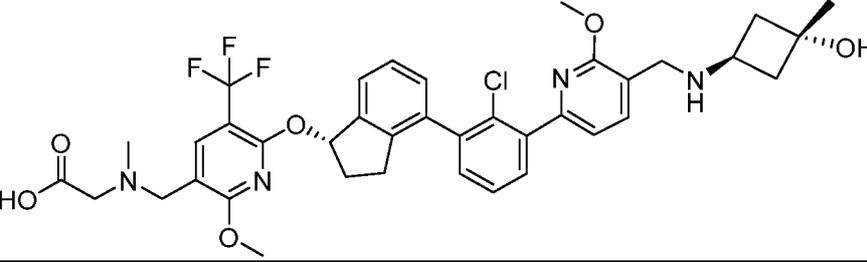
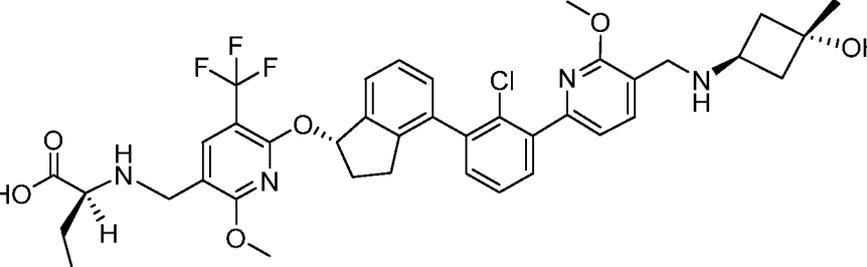
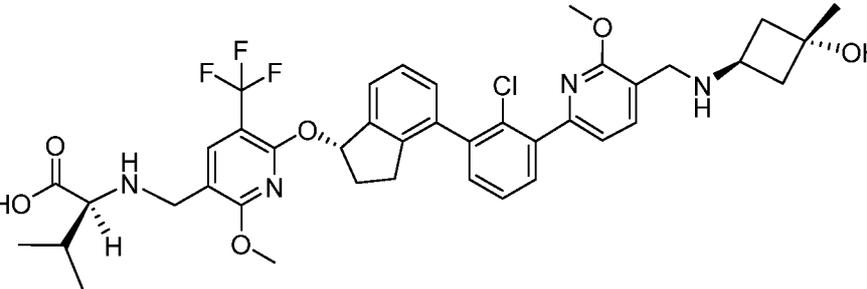
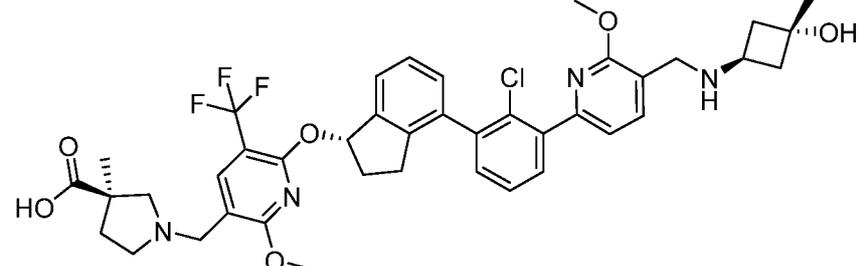
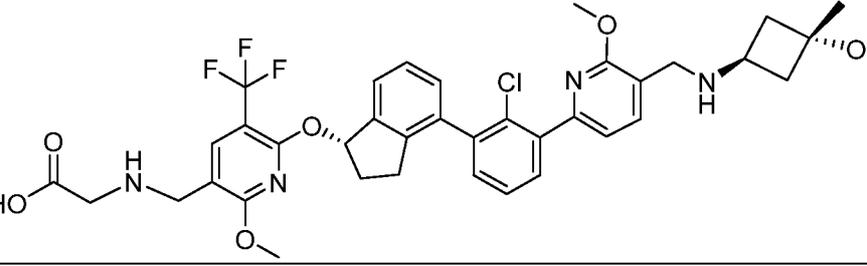
№	Структура	ЖХ-МС
B-176		774,137
B-177		774,054
B-178		774,083
B-179		784,894
B-180		771,937
B-181		785,952
B-182		785,947

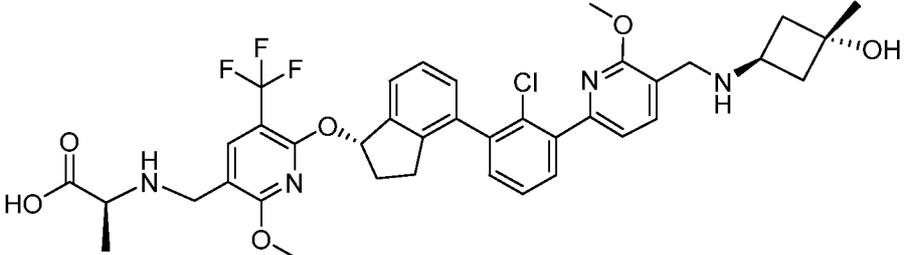
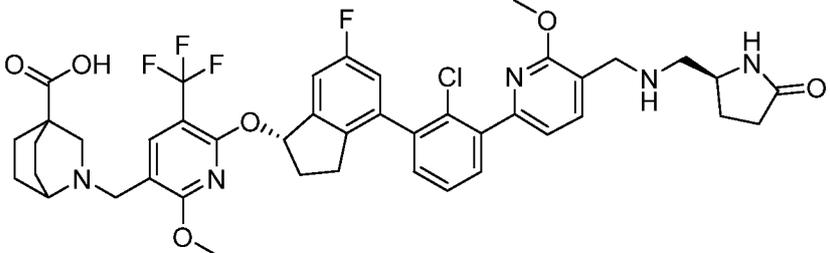
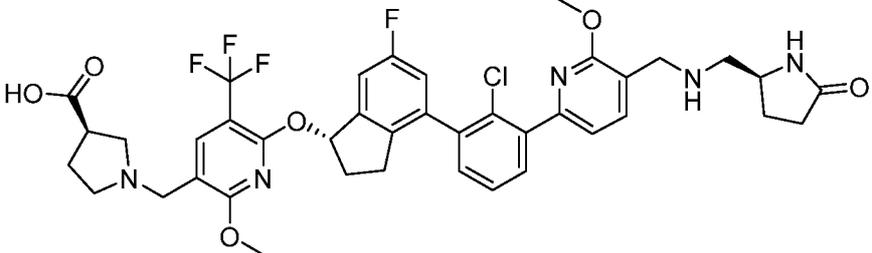
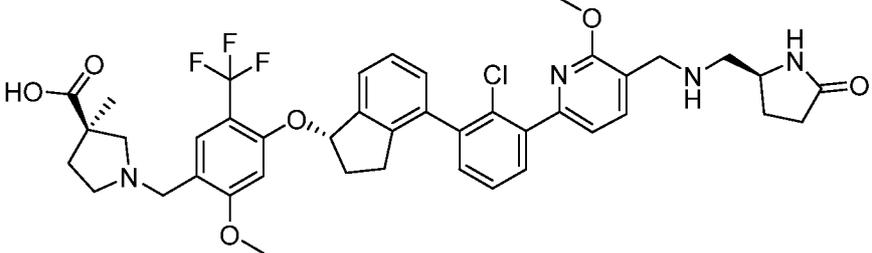
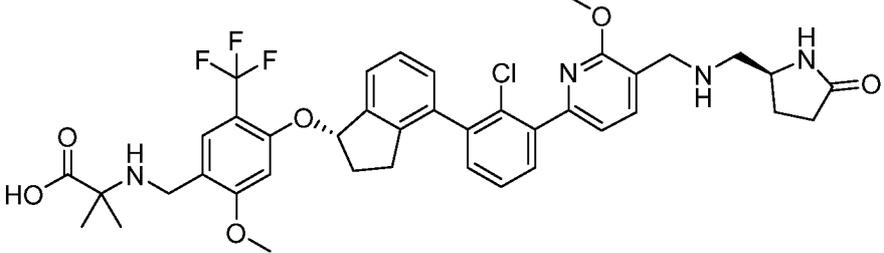
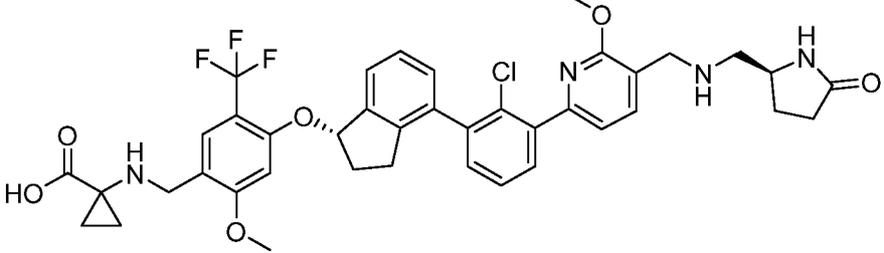
№	Структура	ЖХ-МС
B-183		773,976
B-184		771,972
B-185		759,931
B-186		774,14
B-187		770,89
B-188		798,005
B-189		783,931

№	Структура	ЖХ-МС
B-190		838,02
B-191		797,984
B-192		799,017
B-193		782,902
B-194		837,042
B-195		797,001
B-196		781,986

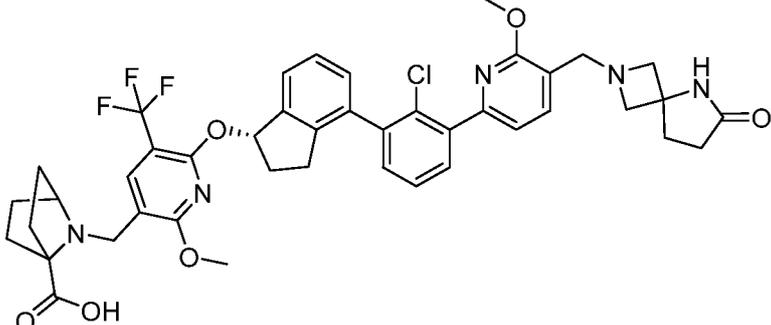
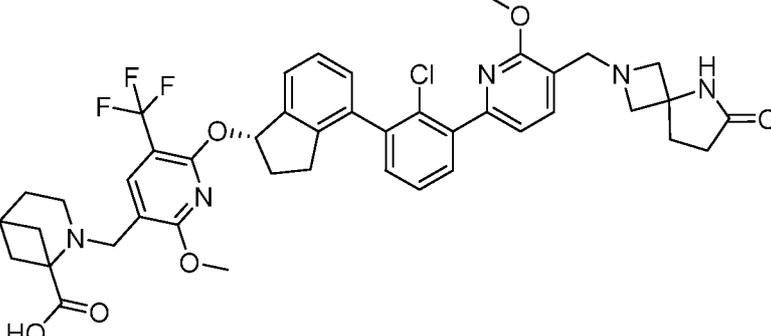
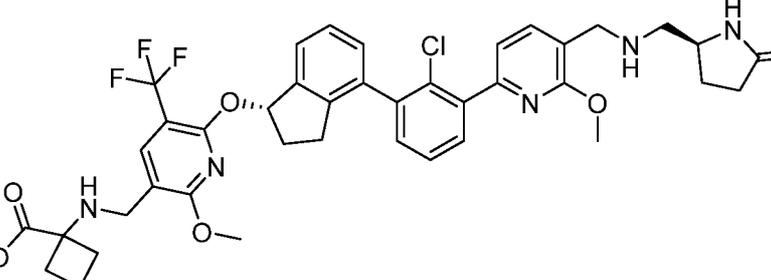
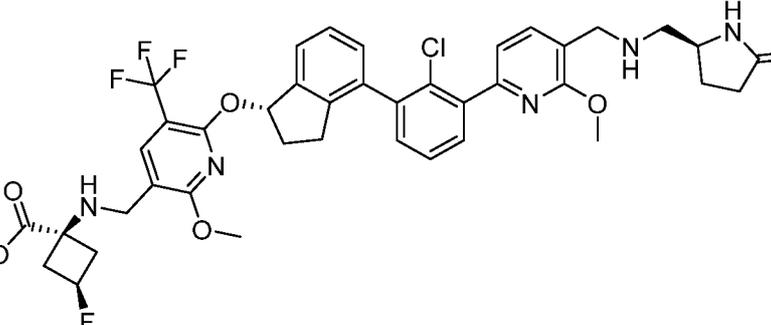
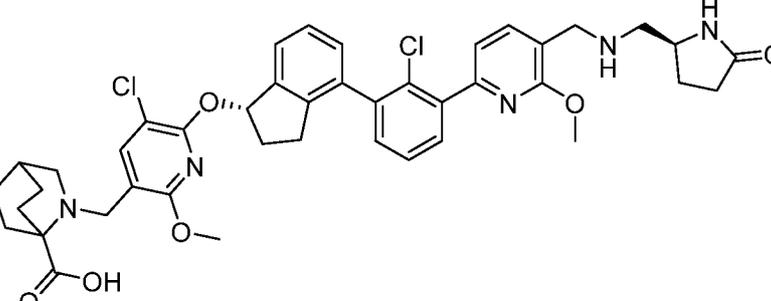
№	Структура	ЖХ-МС
B-197		747,985
B-198		792,28
B-199		792,28
B-200		772,27
B-201		758,25
B-202		810,1

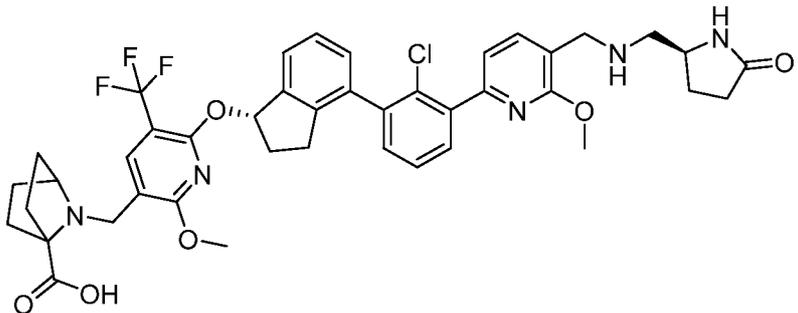
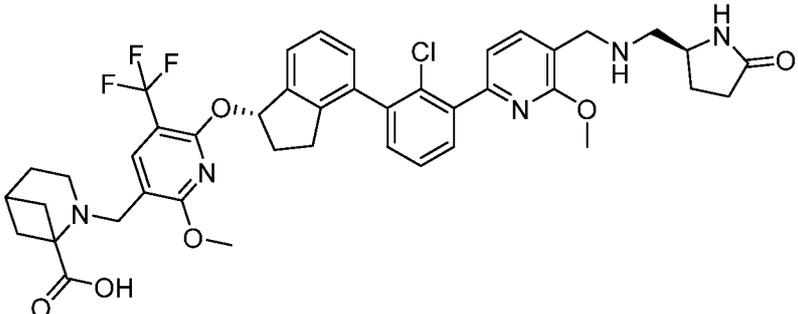
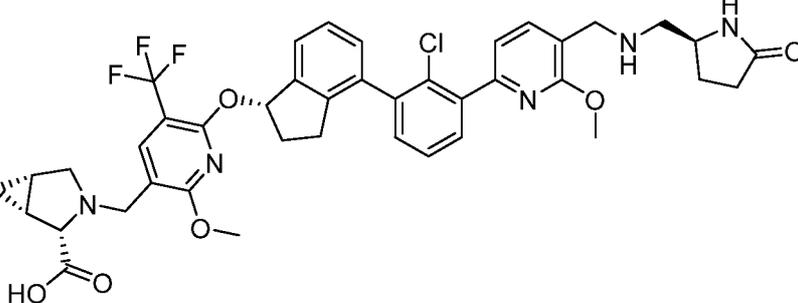
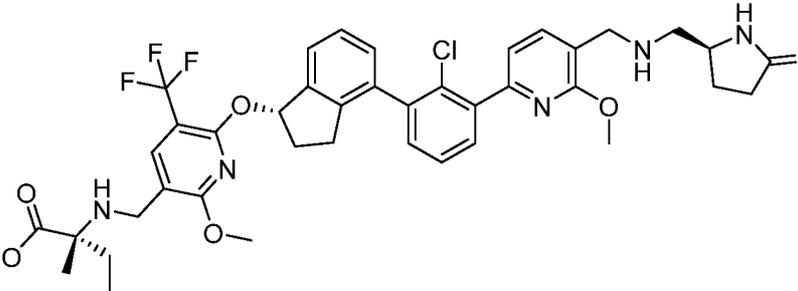
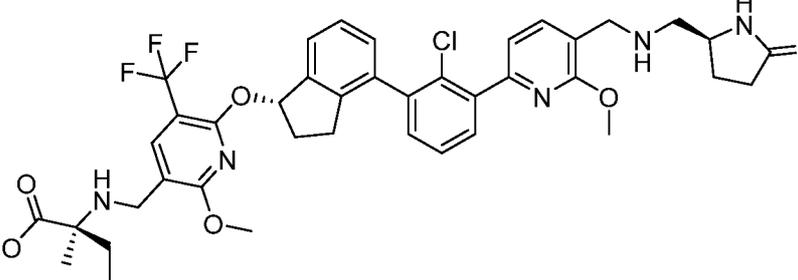
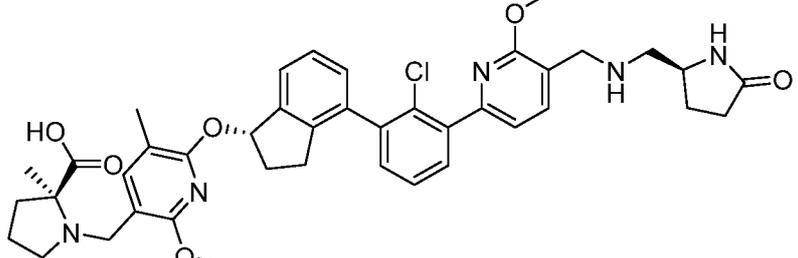
№	Структура	ЖХ-МС
B-203		836,16
B-204		782,06
B-205		741,15
B-206		741,07
B-207		767,12
B-208		795,15

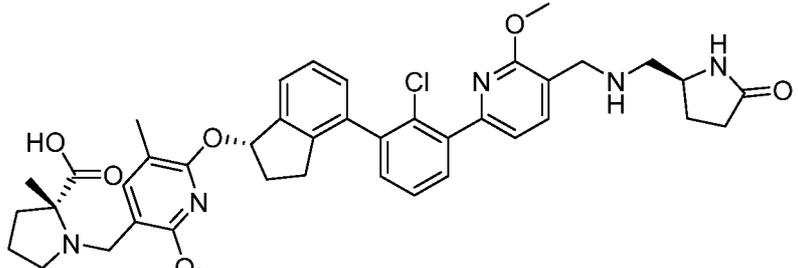
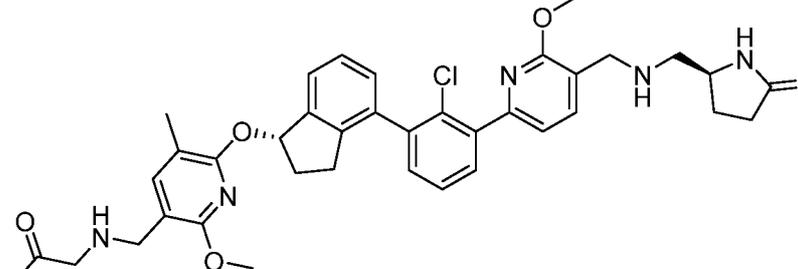
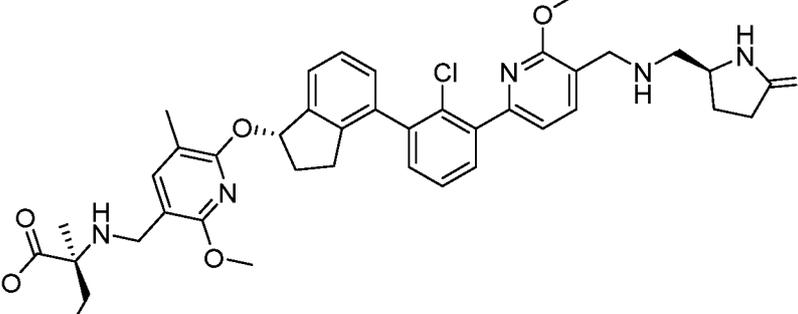
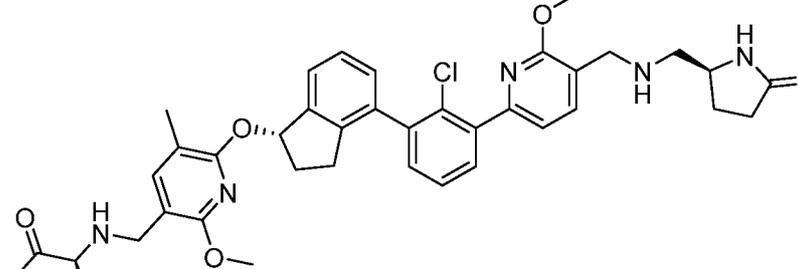
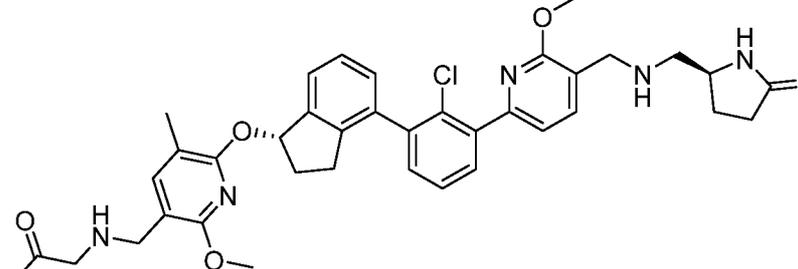
№	Структура	ЖХ-МС
B-209		821,09
B-210		741,05
B-211		755,12
B-212		769,07
B-213		780,29
B-214		724,03

№	Структура	ЖХ-МС
B-215		741,07
B-216		838,16
B-217		798,1
B-218		793,16
B-219		767,05
B-220		765,01

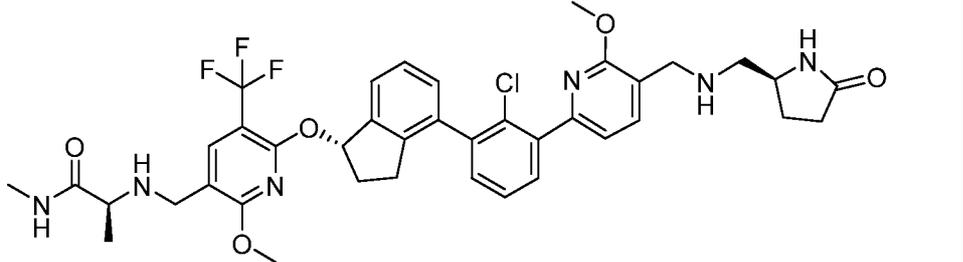
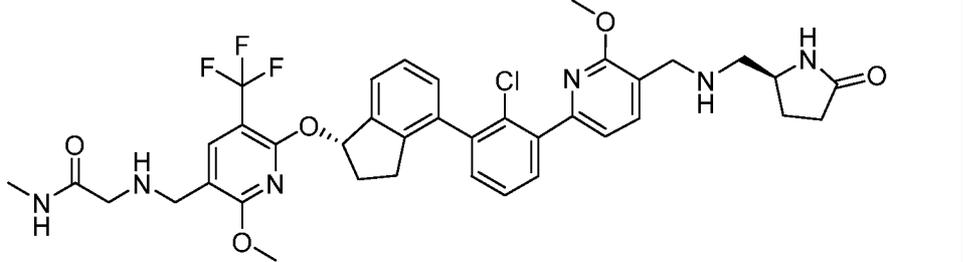
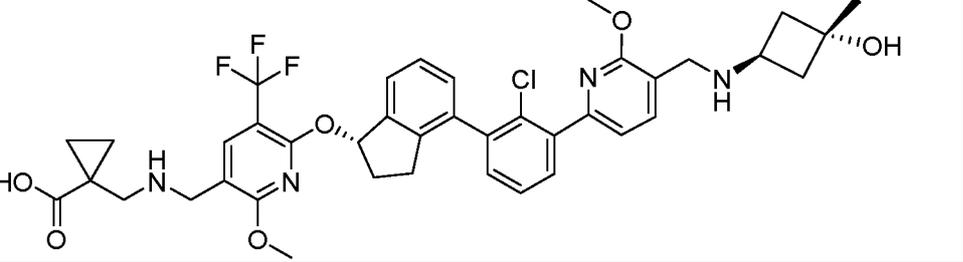
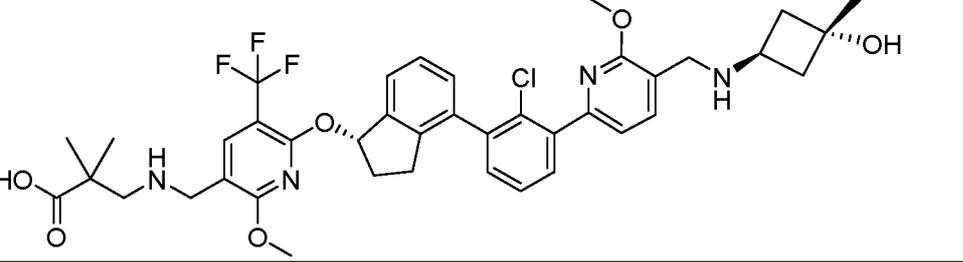
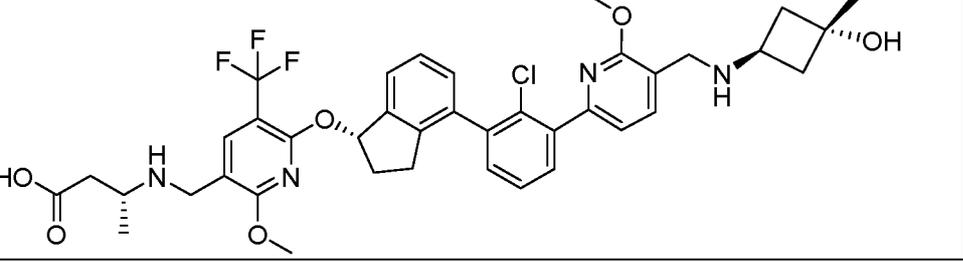
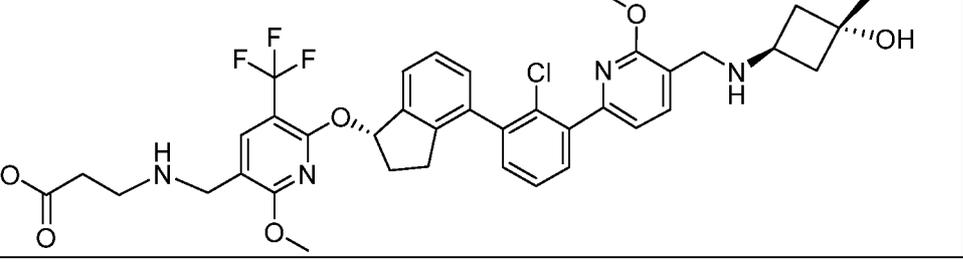
№	Структура	ЖХ-МС
B-221		781,12
B-222		783,13
B-223		
B-224		
B-225		767,2
B-226		832,3

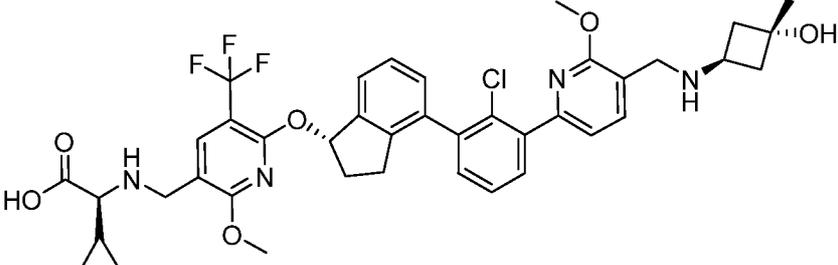
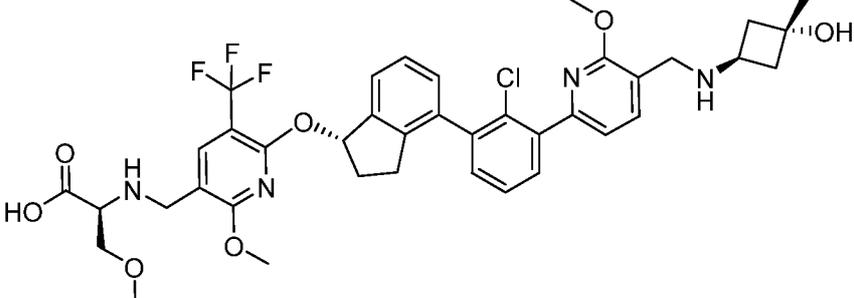
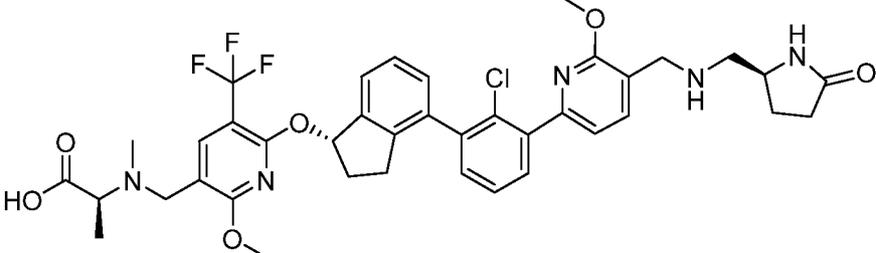
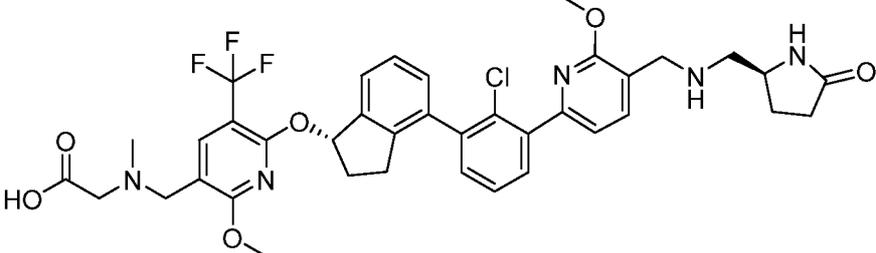
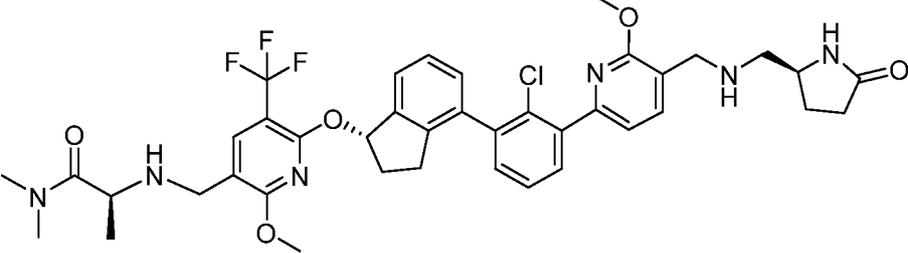
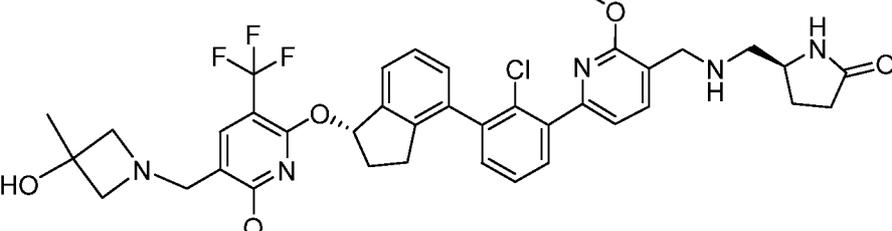
№	Структура	ЖХ-МС
B-227		818,3
B-228		818,2
B-229		780,2
B-230		798,2
B-231		786,7

№	Структура	ЖХ-МС
B-232		806,3
B-233		806,3
B-234		792,2
B-235		782,3
B-236		782,3
B-237		740,2

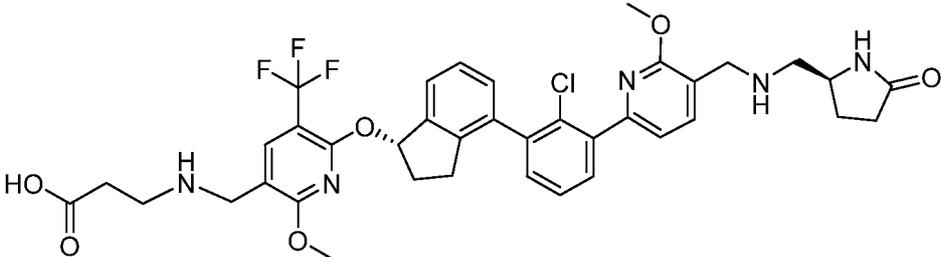
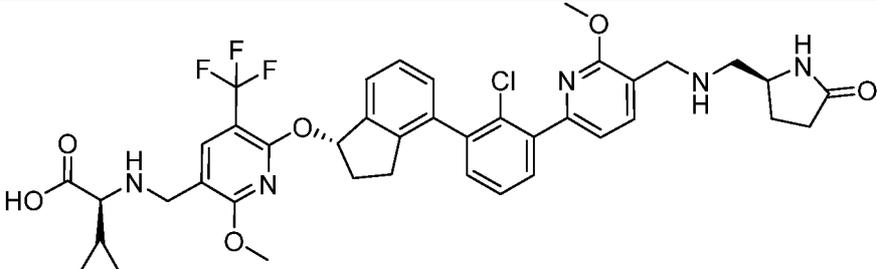
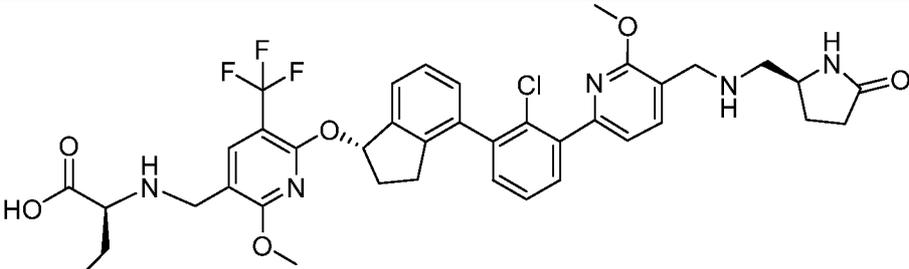
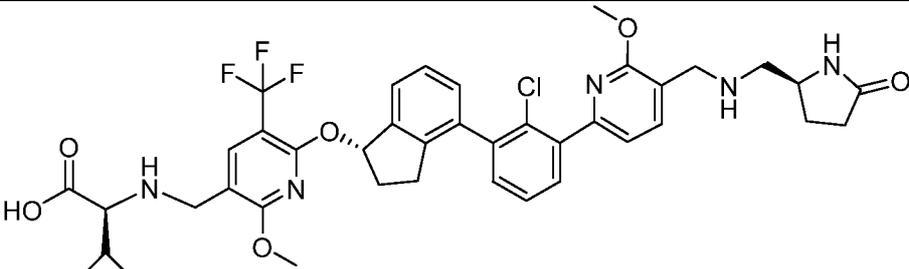
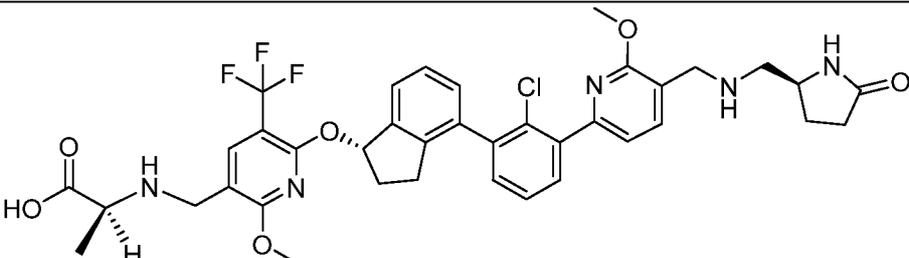
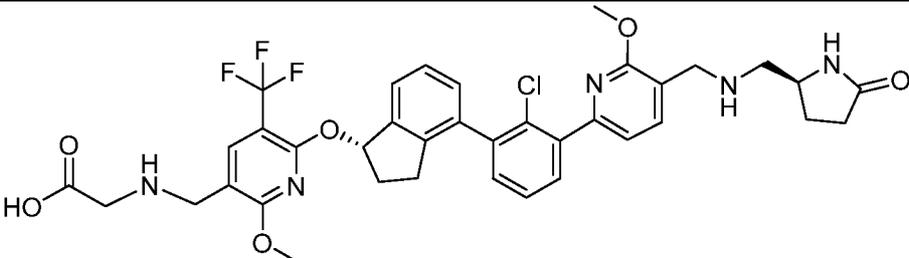
№	Структура	ЖХ-МС
B-238		740,1
B-239		686
B-240		730,1
B-241		700
B-242		700

№	Структура	ЖХ-МС
B-243		728
B-244		725,9
B-245		714
B-246		712
B-247		767,05
B-248		766,89

№	Структура	ЖХ-МС
B-249		766,94
B-250		752,87
B-251		767,04
B-252		769,01
B-253		754,97
B-254		740,96

№	Структура	ЖХ-МС
B-255		766,93
B-256		770,97
B-257		767,87
B-258		753,87
B-259		783,91
B-260		751,99

№	Структура	ЖХ-МС
B-261		779,94
B-262		765,99
B-263		765,95
B-264		783,88
B-265		752,88
B-266		738,92

№	Структура	ЖХ-МС
B-267		753,93
B-268		779,87
B-269		767,91
B-270		781,93
B-271		753,98
B-272		739,87

Данные ЯМР для выбранных соединений приведены ниже в таблицах 2А и 2В.

Таблица 2А

№	ЯМР
А-1	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,99 – 7,84 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44 – 7,23 (m, 4H), 7,23 – 7,11 (m, 1H), 6,00 – 5,82 (m, 1H), 4,41 – 4,24 (m, 4H), 4,13 – 3,99 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,59 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,67 – 2,55 (m, 1H), 2,49 – 2,30 (m, 4H), 2,20 – 1,74 (m, 9H).
А-2	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,95 – 7,79 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,41 – 7,21 (m, 4H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 5,99 – 5,80 (m, 1H), 4,41 – 4,23 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 4,08 – 3,80 (m, 5H), 3,61 (s, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 3,13 – 2,72 (m, 3H), 2,69 – 2,25 (m, 5H), 2,25 – 1,83 (m, 3H), 1,46 (d, $J = 15,8$ Гц, 3H).
А-3	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,02 – 7,74 (m, 2H), 7,62 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,45 – 7,25 (m, 4H), 7,23 – 7,12 (m, 1H), 5,93 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,47 – 4,20 (m, 4H), 4,13 (s, 3H), 4,11 – 4,03 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,90 – 3,67 (m, 1H), 3,67 – 3,39 (m, 2H), 3,30 – 3,23 (m, 3H), 2,90 – 2,70 (m, 2H), 2,67 – 2,59 (m, 1H), 2,59 – 2,19 (m, 5H), 2,17 – 1,87 (m, 2H).
А-4	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,94 – 7,82 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,43 – 7,22 (m, 4H), 7,22 – 7,10 (m, 1H), 5,91 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,45 – 4,18 (m, 4H), 4,15 – 4,08 (m, 3H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89 – 3,65 (m, 1H), 3,61 – 3,46 (m, 2H), 3,28 – 3,19 (m, 3H), 2,81 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 2,67 – 1,82 (m, 8H).
А-5	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,01 – 7,83 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 4,9$ Гц, 2H), 7,18 (s, 1H), 5,84 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,52 – 4,22 (m, 4H), 4,17 – 4,00 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,61 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 3,52 – 3,39 (m, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 2H), 2,91 – 2,74 (m, 2H), 2,72 – 2,57 (m, 1H), 2,57 – 2,30 (m, 4H), 2,17 – 1,80 (m, 9H).
А-6	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,67 – 7,56 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 1H), 5,83 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,43 – 4,33 (m, 2H), 4,33 – 4,21 (m, 2H), 4,17 – 3,97 (m, 8H), 3,93 (s, 3H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,95 – 2,74 (m, 2H), 2,71 – 2,54 (m, 1H), 2,52 – 2,29 (m, 3H), 2,18 – 1,82 (m, 2H), 1,54 (s, 3H).
А-7	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,72 – 7,54 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 7,23 – 7,12 (m, 1H), 5,83 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,47 – 4,17 (m, 8H), 4,17 – 4,00 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,30 – 3,26 (m, 2H), 2,99 – 2,71 (m, 2H), 2,70 – 2,30 (m, 8H), 2,25 – 1,83 (m, 2H).

№	ЯМР
А-8	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,70 – 7,55 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 7,25 – 7,10 (m, 1H), 5,85 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,43 – 4,20 (m, 4H), 4,13 (s, 3H), 4,11 – 4,01 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,88 – 3,67 (m, 1H), 3,64 – 3,40 (m, 3H), 3,31 – 3,27 (m, 3H), 2,91 – 2,73 (m, 2H), 2,69 – 1,88 (m, 8H).
А-9	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,92 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,68 – 7,58 (m, 2H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,10 (m, 1H), 5,84 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,44 – 4,28 (m, 2H), 4,20 – 4,11 (m, 5H), 4,11 – 3,98 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,30 – 3,25 (m, 3H), 3,19 (dd, $J = 6,2, 2,5$ Гц, 2H), 2,92 – 2,70 (m, 2H), 2,70 – 2,54 (m, 1H), 2,54 – 2,28 (m, 6H), 2,20 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 2H).
А-10	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,43 – 5,21 (m, 1H), 4,42 – 4,16 (m, 4H), 4,16 – 3,98 (m, 4H), 3,92 (d, $J = 7,8$ Гц, 3H), 3,83 – 3,34 (m, 5H), 3,28 – 3,19 (m, 3H), 2,92 – 2,74 (m, 2H), 2,74 – 2,59 (m, 1H), 2,59 – 2,15 (m, 5H), 2,08 – 1,85 (m, 2H).
А-11	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,65 – 7,57 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,42 – 5,25 (m, 1H), 4,45 – 4,26 (m, 4H), 4,17 – 4,00 (m, 4H), 3,99 – 3,85 (m, 3H), 3,85 – 3,37 (m, 4H), 3,28 – 3,17 (m, 3H), 3,05 – 2,74 (m, 2H), 2,74 – 2,62 (m, 1H), 2,60 – 2,14 (m, 5H), 2,10 – 1,82 (m, 2H).
А-12	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (dd, $J = 22,2, 7,6$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,49 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,56 – 4,18 (m, 4H), 4,18 – 3,96 (m, 4H), 3,91 (d, $J = 9,0$ Гц, 3H), 3,57 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 2,93 – 2,73 (m, 2H), 2,74 – 2,56 (m, 1H), 2,51 – 2,30 (m, 4H), 2,19 – 1,75 (m, 9H).
А-13	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,04 – 7,82 (m, 1H), 7,70 – 7,58 (m, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,27 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 10,7$ Гц, 1H), 5,40 – 5,23 (m, 1H), 4,57 – 4,21 (m, 4H), 4,15 – 4,01 (m, 4H), 3,85 (d, $J = 13,7$ Гц, 3H), 3,57 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 2,91 – 2,72 (m, 2H), 2,72 – 2,53 (m, 1H), 2,52 – 2,27 (m, 4H), 2,26 – 1,71 (m, 9H).
А-14	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,99 – 7,84 (m, 1H), 7,72 – 7,54 (m, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,28 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,65 – 6,49 (m, 1H), 5,39 – 5,23 (m, 1H), 4,41 – 4,22 (m, 4H), 4,15 – 4,00 (m, 4H), 4,00 – 3,81 (m, 4H), 3,65 – 3,51 (m, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,92 – 2,70 (m, 2H), 2,68 – 2,62 (m, 1H), 2,57 – 2,22 (m, 4H), 2,20 – 1,82 (m, 3H), 1,45 (d, $J = 14,6$ Гц, 3H).

№	ЯМР
A-15	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 – 7,83 (m, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 5H), 7,26 – 7,14 (m, 1H), 6,58 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 5,40 – 5,20 (m, 1H), 4,42 – 4,18 (m, 4H), 4,15 – 3,97 (m, 4H), 3,86 (d, $J = 12,4$ Гц, 3H), 3,81 – 3,60 (m, 1H), 3,60 – 3,36 (m, 3H), 3,28 – 3,19 (m, 3H), 2,92 – 2,71 (m, 2H), 2,71 – 2,58 (m, 1H), 2,58 – 2,12 (m, 5H), 2,08 – 1,83 (m, 2H).
A-16	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,92 – 7,86 (m, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 5H), 7,25 – 7,14 (m, 1H), 6,58 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 5,38 – 5,21 (m, 1H), 4,45 – 4,20 (m, 4H), 4,18 – 3,97 (m, 4H), 3,86 (d, $J = 12,5$ Гц, 3H), 3,79 – 3,36 (m, 4H), 3,28 – 3,21 (m, 3H), 2,93 – 2,73 (m, 2H), 2,72 – 2,59 (m, 1H), 2,58 – 2,10 (m, 5H), 2,07 – 1,84 (m, 2H).
A-17	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,67 – 7,54 (m, 1H), 7,48 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,43 – 7,22 (m, 4H), 7,22 – 7,09 (m, 1H), 5,93 – 5,73 (m, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 2H), 4,19 – 3,99 (m, 6H), 3,96 (s, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 2H), 2,92 – 2,70 (m, 2H), 2,69 – 2,51 (m, 1H), 2,51 – 2,24 (m, 3H), 2,19 – 2,03 (m, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 1H).
A-18	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 – 7,87 (m, 1H), 7,70 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,26 (m, 4H), 7,24 – 7,13 (m, 1H), 6,00 – 5,79 (m, 1H), 4,60 – 4,29 (m, 4H), 4,16 – 4,02 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,30 – 3,27 (m, 2H), 2,92 – 2,71 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,50 – 2,35 (m, 4H), 2,24 – 1,77 (m, 9H).
A-19	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,88 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,43 – 7,23 (m, 4H), 7,23 – 7,11 (m, 1H), 5,93 – 5,81 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,20 – 3,93 (m, 8H), 3,93 – 3,50 (m, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 3H), 2,90 – 2,70 (m, 2H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,54 – 2,17 (m, 5H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 2,02 – 1,82 (m, 1H).
A-20	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,43 – 7,22 (m, 4H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 5,96 – 5,76 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,40 – 4,30 (m, 2H), 4,16 – 4,02 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,84 – 3,67 (m, 1H), 3,61 – 3,47 (m, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 2H), 2,95 – 2,72 (m, 2H), 2,71 – 2,50 (m, 2H), 2,50 – 2,28 (m, 3H), 2,24 – 2,06 (m, 2H), 2,05 – 1,84 (m, 2H), 1,46 (s, 3H).
A-21	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,43 – 7,24 (m, 4H), 7,20 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,36 (t, $J = 5,1$ Гц, 4H), 4,12 (s, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,67 (d, $J = 26,1$ Гц, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 2H), 2,93 – 2,73 (m, 2H), 2,65 (d, $J = 18,4$ Гц, 2H), 2,50 – 2,32 (m, 4H), 2,12 (q, $J = 10,9, 10,1$ Гц, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,34 (d, $J = 21,9$ Гц, 1H).

№	ЯМР
A-22	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,18 (t, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 5,91 (t, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 4,37 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 2H), 4,11 (d, <i>J</i> = 13,2 Гц, 6H), 3,97 (s, 3H), 3,28 (dd, <i>J</i> = 6,2, 4,1 Гц, 2H), 2,92 – 2,74 (m, 2H), 2,72 – 2,24 (m, 9H), 2,19 – 2,03 (m, 3H), 2,02 – 1,86 (m, 1H).
A-23	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,84 (s, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,29 (dq, <i>J</i> = 12,9, 7,6, 6,8 Гц, 3H), 7,23 – 7,11 (m, 3H), 5,90 (t, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,37 (d, <i>J</i> = 3,0 Гц, 5H), 3,97 (d, <i>J</i> = 16,4 Гц, 6H), 2,82 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,57 – 2,46 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 2H), 2,19 – 2,00 (m, 2H), 1,61 (t, <i>J</i> = 4,1 Гц, 2H), 1,48 – 1,40 (m, 2H).
A-24	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,90 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,46 – 7,24 (m, 4H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,59 – 4,23 (m, 9H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,90 – 3,40 (m, 4H), 2,94 – 2,02 (m, 10H).
A-25	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,90 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,50 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,43 – 7,24 (m, 4H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 5,92 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 4,51 (d, <i>J</i> = 23,8 Гц, 2H), 4,42 – 4,03 (m, 9H), 3,97 (s, 7H), 2,83 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 2,71 – 2,04 (m, 4H), 1,56 (s, 3H).
A-26	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,52 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 9,7 Гц, 1H), 7,31 (q, <i>J</i> = 6,0, 4,6 Гц, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 5,87 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,45 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 4,40 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 2H), 4,07 (p, <i>J</i> = 6,5, 6,1 Гц, 1H), 3,97 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 3H), 3,93 – 3,72 (m, 1H), 2,84 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 2H), 2,64 (d, <i>J</i> = 14,3 Гц, 1H), 2,49 – 2,35 (m, 3H), 2,16 (s, 1H), 2,01 – 1,89 (m, 1H), 1,47 (s, 3H).
A-27	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (t, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 5,90 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,48 – 4,33 (m, 3H), 4,16 – 4,01 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,40 (s, 1H), 2,81 (d, <i>J</i> = 9,2 Гц, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,49 – 2,31 (m, 3H), 2,23 (d, <i>J</i> = 11,4 Гц, 1H), 2,11 (d, <i>J</i> = 9,9 Гц, 1H), 2,02 – 1,89 (m, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,30 (s, 1H).
A-28	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5,91 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,48 – 4,33 (m, 3H), 4,16 – 4,01 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,81 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,49 – 2,31 (m, 3H), 2,24 (d, <i>J</i> = 11,9 Гц, 1H), 2,04 – 1,89 (m, 2H), 1,72 (s, 3H).

№	ЯМР
А-29	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,03 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,38 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,28 (dt, $J = 13,9, 7,6$ Гц, 2H), 7,17 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,88 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,40 (d, $J = 1,4$ Гц, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,92 - 2,71 (m, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 1H), 2,50 - 2,30 (m, 3H), 2,06 (d, $J = 23,9$ Гц, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 1H), 1,68 - 1,54 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 2H).
А-30	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,55 - 7,14 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 5,96-5,85 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,12 - 3,90 (m, 9H), 3,32-3,24 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,92 - 1,80 (m, 8H).
А-31	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,58 - 7,12 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 9,8, 1,4$ Гц, 1H), 5,94-5,83 (m, 1H), 4,57-4,39 (m, 4H), 4,11-4,01 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,92-3,44 (m, 5H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,96 - 1,76 (m, 10H).
А-32	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,57 - 7,12 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 9,8, 1,4$ Гц, 1H), 5,92-5,83 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,14 - 4,00 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,29 (dd, $J = 6,2, 2,2$ Гц, 2H), 2,98 - 1,82 (m, 8H), 1,63 (t, $J = 4,1$ Гц, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 2H).
А-33	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,57 - 7,12 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 9,9, 1,4$ Гц, 1H), 5,89 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,58 - 4,33 (m, 4H), 4,12-4,00 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,32-3,22(m, 2H), 2,92 - 1,75 (m, 17H).
А-34	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J = 25,8, 7,2$ Гц, 4H), 7,20 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 2,8$ Гц, 2H), 4,15 - 3,91 (m, 9H), 3,31-3,21(m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,95 - 1,82 (m, 8H).
А-35	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,95 - 7,84 (m, 2H), 7,69 - 7,57 (m, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,42 - 7,25 (m, 4H), 7,20 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,94 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 4H), 4,15-3,99 (m, 6H), 3,97 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,90 - 1,80 (m, 8H).
А-36	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,58 - 7,04 (m, 9H), 6,09 - 5,74 (m, 1H), 4,46 - 4,19 (m, 4H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,90 - 3,65 (m, 1H), 3,65 - 3,37 (m, 3H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 2,91 - 2,68 (m, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,57 - 2,15 (m, 5H), 2,15 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 1H).
А-37	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,98 - 7,83 (m, 1H), 7,71 - 7,55 (m, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 4H), 7,29 - 7,16 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 5,44 - 5,31 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,40 - 4,20 (m, 2H), 4,16 - 4,01 (m, 4H), 3,92 (d, $J = 14,6$ Гц, 3H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 2,93 - 2,75 (m, 2H), 2,75 - 2,56 (m, 1H), 2,53 - 2,28 (m, 3H), 2,11 - 1,81 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 2H), 1,51 - 1,35 (m, 2H).

№	ЯМР
А-38	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,01 – 7,77 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44 – 7,23 (m, 4H), 7,23 – 7,07 (m, 1H), 6,03 – 5,69 (m, 1H), 4,55 – 4,21 (m, 3H), 4,19 – 4,02 (m, 5H), 3,96 (s, 3H), 3,28 – 3,22 (m, 2H), 2,91 – 2,70 (m, 2H), 2,68 – 2,52 (m, 2H), 2,51 – 2,28 (m, 4H), 2,26 – 1,82 (m, 5H), 1,80 – 1,43 (m, 3H).
А-39	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44 – 7,22 (m, 4H), 7,22 – 7,11 (m, 1H), 5,97 – 5,82 (m, 1H), 4,54 – 4,24 (m, 3H), 4,21 – 4,00 (m, 5H), 3,95 (s, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 2H), 2,89 – 2,70 (m, 2H), 2,68 – 2,54 (m, 2H), 2,51 – 2,27 (m, 4H), 2,25 – 2,04 (m, 3H), 2,01 – 1,84 (m, 2H), 1,81 – 1,43 (m, 3H).
А-40	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 7,21 – 7,10 (m, 1H), 5,89 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,43 – 4,21 (m, 2H), 4,14 – 4,01 (m, 6H), 3,94 (s, 3H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,90 – 2,71 (m, 2H), 2,71 – 2,53 (m, 1H), 2,53 – 2,25 (m, 3H), 2,19 – 2,01 (m, 1H), 2,01 – 1,78 (m, 1H), 1,66 (s, 6H).
А-41	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,92 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,43 – 7,23 (m, 4H), 7,19 (t, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,02 – 5,79 (m, 1H), 4,46 – 4,22 (m, 4H), 4,17 – 4,00 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 2,94 – 2,69 (m, 2H), 2,69 – 2,52 (m, 1H), 2,52 – 2,18 (m, 3H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 2,03 – 1,78 (m, 1H), 1,74 – 1,55 (m, 2H), 1,54 – 1,38 (m, 2H).
А-42	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,92 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,69 – 7,57 (m, 1H), 7,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,47 – 7,30 (m, 4H), 7,30 – 7,18 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 5,53 – 5,26 (m, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 2H), 4,45 – 4,16 (m, 2H), 4,16 – 4,02 (m, 4H), 4,02 – 3,71 (m, 4H), 3,65 – 3,49 (m, 1H), 3,31 – 3,19 (m, 2H), 3,19 – 3,07 (m, 1H), 2,95 – 2,77 (m, 2H), 2,76 – 2,58 (m, 2H), 2,57 – 2,30 (m, 3H), 2,25 – 1,80 (m, 3H), 1,49 (s, 3H).
А-43	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 1H), 7,50 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,44 – 7,29 (m, 4H), 7,28 – 7,17 (m, 1H), 7,07 – 6,87 (m, 1H), 5,46 – 5,29 (m, 1H), 4,55 – 4,41 (m, 2H), 4,41 – 4,27 (m, 2H), 4,15 – 3,97 (m, 5H), 3,93 (d, $J = 12,3$ Гц, 4H), 3,80 – 3,69 (m, 1H), 3,62 – 3,35 (m, 1H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 3,01 – 2,74 (m, 2H), 2,71 – 2,64 (m, 1H), 2,60 – 2,14 (m, 6H), 2,11 – 1,86 (m, 2H).
А-44	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,80 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,42 – 7,11 (m, 5H), 6,99 (d, $J = 23,2$ Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,05 (s, 5H), 3,91 (d, $J = 20,6$ Гц, 4H), 3,06 – 2,50 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,08 – 1,74 (m, 2H).
А-45	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,44 – 7,24 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,43 – 4,33 (m, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,12 (d, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,30 – 3,19 (m, 1H), 2,85 (d, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,44 – 2,08 (m, 3H), 1,65 (d, 3H).

№	ЯМР
А-46	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,91 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 3H), 4,31 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,99 (d, 5H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,45 – 2,07 (m, 3H).
А-47	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,91 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 4H), 7,25 – 7,14 (m, 1H), 5,89 (d, 1H), 4,59 – 4,35 (m, 4H), 4,34 – 4,22 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 3H), 3,78 (d, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,31 – 3,19 (m, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,68 (m, 3H), 2,50 – 1,84 (m, 7H).
А-48	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (td, , 1H), 7,63 (t, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,48 – 7,24 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,39 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,17 – 4,06 (m, 6H), 3,98 (d, 3H), 3,24 (m, 2H), 2,85 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,33 – 2,11 (m, 2H), 1,65 (d, 2H).
А-49	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 4H), 7,25 – 7,14 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 1H), 4,30 (d, 4H), 4,11 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,24 (d, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,76 – 2,55 (m, 3H), 2,22 (m, 4H).
А-50	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,43 – 7,24 (m, 4H), 7,24 – 7,11 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,97 (d, 3H), 2,84 (d, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,42 (m, , 2H), 2,35 – 2,02 (m, 3H), 1,66 (d, 2H), 1,41 (s, 3H).
А-51	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,02 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 28,9, 7,1 Гц, 4H), 7,18 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,51 (s, 4H), 4,52 (d, J = 28,0 Гц, 2H), 4,17 (d, J = 47,4 Гц, 8H), 3,95 (s, 3H), 3,25 – 3,11 (m, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,06 (s, 5H), 1,73 (d, J = 11,8 Гц, 4H), 1,56 (s, 3H).
А-52	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,02 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 4H), 7,20 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,52 (d, J = 28,1 Гц, 2H), 4,33 – 3,99 (m, 8H), 3,94 (s, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 0H), 2,83 (s, 1H), 2,66 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 2,10 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 2,05 – 1,66 (m, 4H), 1,56 (s, 3H).
А-53	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40 – 7,22 (m, 4H), 7,17 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 5,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 4,37 – 4,22 (m, 3H), 4,16 – 3,98 (m, 5H), 3,94 (s, 3H), 2,81 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,68 – 2,55 (m, 1H), 2,51 – 2,33 (m, 2H), 2,17 – 2,00 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).
А-54	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 – 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,40 – 7,22 (m, 4H), 7,16 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 5,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,31 (d, J = 8,9 Гц, 6H), 4,21 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 4,10 (d, J = 13,5 Гц, 5H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (p, J = 8,4 Гц, 1H), 2,80 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 2,62 (t, J = 13,1 Гц, 1H), 2,08 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 1,54 (s, 3H).

№	ЯМР
А-55	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,22 (m, 4H), 7,17 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 5,89 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,42 – 4,20 (m, 7H), 4,10 (s, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (p, J = 8,4 Гц, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 2,82 (t, J = 11,5 Гц, 2H), 2,70 – 2,54 (m, 1H), 2,51 – 2,30 (m, 3H), 2,18 – 2,01 (m, 1H), 2,01 – 1,84 (m, 1H).
А-56	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,42 – 7,23 (m, 4H), 7,18 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,50 (d, J = 20,8 Гц, 3H), 4,32 – 4,02 (m, 7H), 3,95 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,95 – 2,53 (m, 6H), 2,15 (d, J = 94,3 Гц, 6H), 1,54 (s, 3H).
А-57	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 – 7,82 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,22 (m, 4H), 7,17 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 5,90 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,35 – 4,29 (m, 7H), 4,18 (s, 2H), 4,09 (d, J = 3,1 Гц, 3H), 3,95 (s, 4H), 3,69 (dp, J = 16,7, 8,7 Гц, 1H), 2,79 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 2,63 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,41 (ddd, J = 10,7, 8,0, 3,0 Гц, 1H), 2,31 – 2,16 (m, 2H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,39 (d, J = 2,7 Гц, 3H).
А-58	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,99 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,22 (m, 4H), 7,17 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,69 – 3,83 (m, 11H), 3,60 (d, J = 27,6 Гц, 1H), 2,96 – 2,53 (m, 6H), 2,53 – 1,89 (m, 9H), 1,39 (s, 3H).
А-59	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,47 – 6,95 (m, 5H), 5,94 (s, 1H), 4,37 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 16,9 Гц, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,78 – 3,46 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 2,85 (t, J = 11,6 Гц, 2H), 2,67 (d, J = 28,9 Гц, 2H), 2,52 – 2,21 (m, 3H), 2,11 (dd, J = 12,3, 8,9 Гц, 1H), 2,04 – 1,85 (m, 1H), 1,41 (s, 1H).
А-60	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,88 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 7,60 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 – 7,10 (m, 4H), 5,91 (s, 1H), 4,60 – 4,37 (m, 3H), 4,31 – 4,00 (m, 7H), 3,95 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 2,94 – 2,72 (m, 2H), 2,53 (td, J = 28,6, 27,0, 11,4 Гц, 2H), 2,25 (dt, J = 13,6, 10,0 Гц, 3H), 2,16 – 1,82 (m, 3H), 1,54 (s, 3H).
А-61	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,94 – 7,81 (m, 2H), 7,60 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 7,17 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,48 – 4,29 (m, 3H), 4,25 – 4,01 (m, 6H), 3,95 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 2H), 2,83 (t, J = 12,3 Гц, 2H), 2,68 – 2,17 (m, 9H), 2,16 – 1,81 (m, 3H).
А-62	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 – 7,07 (m, 5H), 5,86 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 4,61 – 4,23 (m, 4H), 4,03 (d, J = 58,6 Гц, 7H), 3,76 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,36 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,29 – 3,20 (m, 2H), 2,84 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 2,61 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 2,51 – 2,29 (m, 3H), 2,23 – 1,82 (m, 7H).

№	ЯМР
А-63	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,90 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 29,2, 7,2 Гц, 3H), 7,20 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,91 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 27,4 Гц, 2H), 4,31 – 4,06 (m, 9H), 4,07 – 3,88 (m, 4H), 2,83 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 2,66 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 2,19 – 1,99 (m, 1H), 1,67 – 1,50 (m, 6H).
А-64	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,90 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,22 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 5,90 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 4,22 – 3,85 (m, 10H), 3,27 (dd, J = 6,2, 3,9 Гц, 1H), 2,81 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 2,64 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,52 – 2,33 (m, 3H), 2,03 (s, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,60 (d, J = 7,2 Гц, 3H).
А-65	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,44 – 7,23 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,90 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,40 – 4,30 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,11 (s, 4H), 3,95 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 2H), 2,84 (d, J = 21,5 Гц, 1H), 2,68 – 2,57 (m, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 3H), 2,09 (dt, J = 19,9, 9,2 Гц, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H).
А-66	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,87 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 4H), 7,18 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 5,90 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,17 (d, J = 5,6 Гц, 4H), 4,10 (s, 3H), 4,06 – 3,90 (m, 5H), 2,81 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 2,41 (ddd, J = 10,7, 8,0, 3,0 Гц, 1H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 2H), 1,60 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,40 (s, 3H).
А-67	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,87 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,22 (m, 5H), 7,17 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 5,90 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 2,8 Гц, 5H), 4,10 (s, 4H), 3,95 (s, 4H), 3,88 (s, 2H), 2,81 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 2,67 – 2,57 (m, 1H), 2,41 (ddd, J = 10,7, 8,0, 3,0 Гц, 2H), 2,23 (ddd, J = 11,0, 8,4, 3,0 Гц, 2H), 2,14 – 2,01 (m, 1H), 1,40 (s, 3H).
А-68	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,88 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 4H), 7,19 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,87 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,50 (d, J = 25,2 Гц, 4H), 4,22 (d, J = 11,1 Гц, 3H), 4,10 (d, J = 13,7 Гц, 5H), 3,97 (s, 3H), 3,93 – 3,70 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 2,83 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,14 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).
А-69	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,42 - 7,12 (m, 5H), 5,97-5,82 (m, 1H), 4,81 - 4,66 (m, 1H), 4,43 - 4,27 (m, 3H), 4,20 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 4,15-4,04 (m, 4H), 4,03 - 3,92 (m, 3H), 3,31-3,23 (m, 2H), 2,99 - 1,78 (m, 16H).
А-70	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,10 (m, 5H), 5,96-5,82 (m, 1H), 4,69 - 4,29 (m, 4H), 4,16-4,03 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,92-3,57 (m, 2H), 3,31-3,23(m, 2H), 3,04 - 1,82 (m, 15H).

№	ЯМР
A-71	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,12 (m, 5H), 5,92-5,81 (m, 1H), 4,60-4,41 (m, 4H), 4,36 - 4,02 (m, 7H), 3,98 (s, 3H), 3,87-2,06 (m, 11H), 1,56 (d, J = 13,7 Гц, 3H).
A-72	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,90 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,12 (m, 5H), 5,94-5,83 (m, 1H), 4,60 - 4,34 (m, 5H), 4,31 (s, 2H), 4,22 - 3,88 (m, 10H), 2,96-2,74 (m, 2H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 1H), 1,66 (d, J = 7,2 Гц, 3H).
A-73	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,07 (m, 5H), 5,95-5,81 (m, 1H), 4,56 - 4,36 (m, 5H), 4,31 (s, 2H), 4,19 - 3,87 (m, 10H), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,70-2,56 (m, 1H), 2,24-2,07 (m, 1H).
A-74	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,91 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,44 - 7,07 (m, 5H), 5,93-5,80 (broad, 1H), 4,59-4,45 (m, 2H), 4,35 - 3,83 (m, 13H), 2,93-2,76 (m, 2H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,25-2,08 (m, 1H), 1,64 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,56 (s, 3H).
A-75	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,10 (m, 5H), 5,88 (broad, 1H), 4,51 (d, J = 31,4 Гц, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,28 - 4,07 (m, 7H), 4,04-3,95 (m, 5H), 2,93-2,77 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 1H), 1,56 (s, 3H).
A-76	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,92 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,09 (m, 5H), 5,96-5,83 (m, 1H), 4,57 - 4,41 (m, 2H), 4,37 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,17-4,04 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 3,09 - 1,71 (m, 13H), 1,16 (d, J = 6,2 Гц, 3H).
A-77	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,44 - 7,09 (m, 5H), 5,98-5,83 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 14,3, 2,6 Гц, 1H), 4,44 - 4,26 (m, 3H), 4,16-4,04 (m, 4H), 4,04 - 3,86 (m, 4H), 3,75 - 3,56 (m, 2H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,00 - 1,69 (m, 12H), 1,18-1,02 (m, 3H).
A-78	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,44 - 7,11 (m, 5H), 5,91 (s, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 4H), 4,13 (s, 3H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 2,99 - 1,81 (m, 13H), 1,16 (d, J = 6,1 Гц, 3H).
A-79	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,92 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,62 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 - 7,11 (m, 5H), 5,93 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,58 - 4,29 (m, 4H), 4,27-4,03 (m, 5H), 4,02-3,93 (m, 3H), 3,92 - 1,66 (m, 15H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 1,20 - 1,02 (m, 3H).

№	ЯМР
А-80	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 - 7,13 (m, 5H), 5,94-5,84(s, 1H), 4,54 - 4,22 (m, 4H), 4,16-4,04 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,59 - 1,55(m, 17H), 3,31 - 3,25 (m, 2H).
А-81	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,46 - 7,12 (m, 5H), 5,95-5,85 (m, 1H), 4,54 - 4,24 (m, 4H), 4,16-4,04 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 3,13 - 1,72 (m, 16H).
А-82	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,46 - 7,24 (m, 4H), 7,20 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 5,88 (q, J = 9,4 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 4,49 - 4,31 (m, 3H), 4,12 (s, 4H), 3,98 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,40 (d, J = 12,5 Гц, 4H), 3,32 - 3,19 (m, 3H), 2,85 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,51 - 2,34 (m, 3H), 2,34 - 1,98 (m, 5H), 1,98 - 1,79 (m, 3H).
А-83	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,44 - 7,24 (m, 4H), 7,18 (t, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,20 (d, 2H), 2,94 - 2,76 (m, 3H), 2,68 (s, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 2H), 2,11 (dd, 1H), 1,98 - 1,84 (m, 2H), 1,61 (dd, 3H), 1,35 (s, 3H).
А-84	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,44 - 7,24 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 5,92 (t, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,20 (d, 2H), 2,91 - 2,75 (m, 3H), 2,66 (d, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).
А-85	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,43 - 7,24 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (d, 3H), 3,21 (d, 2H), 2,96 - 2,75 (m, 3H), 2,65 (d, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).
А-86	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,44 - 7,25 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 5,87 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,20 - 4,07 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,21 (d, 2H), 2,96 - 2,75 (m, 3H), 2,68 (m, 6H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 2,15 (d, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,66 (d, 2H), 1,35 (s, 3H).
А-87	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,44 - 7,25 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,20 - 4,07 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,21 (d, 2H), 2,96 - 2,75 (m, 3H), 2,68 (m, 6H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 2,15 (d, 1H), 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,66 (d, 2H), 1,35 (s, 3H).
А-88	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,45 - 7,24 (m, 4H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 5,94 - 5,82 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,12 (s, 4H), 3,97 (d, 4H), 3,89 (s, 2H), 3,29 (dd, 1H), 2,82 (s, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,50 - 2,34 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,95 (m, 1H).

№	ЯМР
А-89	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,42 – 7,24 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 5,91 (t, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,11 (d, 3H), 4,03 – 3,92 (m, 4H), 3,29 (d, 2H), 2,92 – 2,76 (m, 4H), 2,72 – 2,56 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,36 – 2,20 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,41 (s, 3H).
А-90	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 4H), 7,18 (t, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,30 – 4,16 (m, 4H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (d, 4H), 2,97 – 2,75 (m, 3H), 2,72 – 2,57 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,12 (t, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,32 – 1,18 (m, 1H), 0,91 – 0,59 (m, 4H).
А-91	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,43 – 7,24 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,32 – 4,17 (m, 4H), 4,16 – 4,08 (m, 4H), 4,04 – 3,85 (m, 6H), 3,43 (s, 3H), 3,00 – 2,74 (m, 2H), 2,65 (d, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,34 – 2,22 (m, 2H), 2,18 – 2,01 (m, 1H), 1,41 (s, 3H).
А-92	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (dd, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,43 – 7,22 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 5,90 (d, 1H), 4,20 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,11 (d, 3H), 4,05 – 3,90 (m, 4H), 2,96 – 2,74 (m, 3H), 2,71 – 2,56 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,34 – 2,20 (m, 2H), 2,20 – 1,99 (m, 1H), 1,68 (s, 5H), 1,41 (s, 3H).
А-93	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 5,87 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,04 – 3,92 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 2,84 (t, 4H), 2,65 (d, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,35 – 2,05 (m, 3H), 1,41 (s, 3H).
А-94	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,47 – 4,28 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,02 – 3,91 (m, 4H), 3,46 (d, 1H), 2,96 – 2,77 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,32 – 2,04 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,26 (m, 1H), 0,98 – 0,68 (m, 4H).
А-95	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,44 – 7,24 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 5,98 – 5,80 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,05 – 3,88 (m, 4H), 2,99 – 2,74 (m, 2H), 2,65 (d, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,34 – 2,07 (m, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,41 (s, 3H).
А-96	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,47 – 7,25 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 5,91 (t, 1H), 4,56 – 4,39 (m, 2H), 4,37 (d, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,98 (t, 3H), 3,29 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,52 – 2,33 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 1H), 1,69 (d, 3H).
А-97	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,00 – 7,87 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 5,95 – 5,80 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,12 (d, 4H), 3,98 (d, 3H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,98 (d, 3H), 2,87 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,54 – 2,31 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,04 – 1,88 (m, 1H), 1,53 (d, 3H).

№	ЯМР
А-98	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,45 – 7,23 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,12 (d, 6H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (t, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 2,82 (d, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,52 – 2,32 (m, 3H), 2,20 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 1H), 1,58 (d, 3H).
А-99	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,45 – 7,24 (m, 4H), 7,23 – 7,10 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 4H), 3,97 (d, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,66 (d, 1H), 2,51 – 2,32 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,03 – 1,86 (m, 1H), 1,66 (d, 3H).
А-100	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,46 – 7,26 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,48 – 4,19 (m, 5H), 4,13 (s, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,58 – 3,41 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,84 (d, 2H), 2,68 (s, 5H), 2,53 – 2,34 (m, 3H), 2,15 (s, 1H), 2,04 – 1,87 (m, 1H).
А-101	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,95 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 1H), 7,47 – 7,25 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,46 – 4,28 (m, 3H), 4,18 – 4,04 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,53 – 3,40 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,85 (d, 2H), 2,71 – 2,34 (m, 5H), 2,15 (s, 1H), 2,04 – 1,86 (m, 1H), 1,36 – 1,15 (m, 1H), 1,01 – 0,60 (m, 3H).
А-102	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,18 – 4,01 (m, 4H), 3,97 (d, 3H), 3,32 – 3,22 (m, 2H), 2,85 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,52 – 2,34 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,01 – 1,88 (m, 1H), 1,62 (d, 3H).
А-103	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,45 – 7,25 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,12 (s, 4H), 3,98 (d, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,50 – 2,34 (m, 3H), 2,15 (d, 1H), 2,03 – 1,88 (m, 1H).
А-104	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,95 (dd, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 – 7,26 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,45 – 4,23 (m, 4H), 4,21 – 4,02 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,43 (d, 1H), 3,32 – 3,23 (m, 1H), 2,91 (d, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,56 – 2,32 (m, 3H), 2,27 – 1,84 (m, 2H), 1,10 (m, 3H).
А-105	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,95 (dd, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,47 – 7,24 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,13 (d, 3H), 3,98 (d, 4H), 3,42 (d, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,91 (m, 4H), 2,70 – 2,36 (m, 5H), 2,16 (s, 1H), 2,02 – 1,86 (m, 1H), 1,15 (m, 6H).
А-106	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,16 (m, 3H), 4,02 – 3,92 (m, 3H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 2,97 – 2,76 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,51 – 2,34 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 1H), 1,66 (d, 3H).

№	ЯМР
A-107	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,92 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,44 – 7,24 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 5,97 – 5,78 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,12 (s, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,97 (d, 3H), 3,32 – 3,21 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,52 – 2,32 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 1H).
A-108	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,53 - 7,38 (m, 3H), 7,38 - 7,23 (m, 3H), 7,24 - 7,10 (m, 3H), 5,88 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,30 (d, J = 1,8 Гц, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,99 (d, J = 9,3 Гц, 4H), 3,94 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 3,55 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 2,85 (d, J = 9,8 Гц, 3H), 2,72 - 2,58 (m, 4H), 2,43 (s, 2H), 2,38 - 2,25 (m, 3H), 2,15 (t, J = 10,3 Гц, 2H).
A-109	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,44 – 7,25 (m, 4H), 7,20 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 5,88 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,31 (p, J = 13,3 Гц, 5H), 4,11 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,26 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 2,85 (m, 3H), 2,63 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 2,16 (s, 2H), 2,02 – 1,79 (m, 4H), 1,80 – 1,55 (m, 3H), 1,46 – 1,29 (m, 2H).

Таблица 2В

№	ЯМР
B-1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 – 7,23 (m, 6H), 6,73 (d, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,19 (d, 5H), 4,12 (s, 3H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,24 (m, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,41 (s, 3H).
B-2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 – 7,22 (m, 6H), 6,73 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,20 (s, 5H), 4,11 (s, 3H), 4,06 – 3,91 (m, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,20 – 2,71 (m, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,33 – 2,14 (m, 3H), 1,41 (s, 3H).
B-3	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,10 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 – 7,22 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,29 – 4,15 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 4,06 – 3,91 (m, 1H), 3,90 – 3,44 (m, 3H), 2,77 (m, 3H), 2,68 (s, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,32 – 2,15 (m, 3H), 1,41 (s, 3H).
B-4	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 – 7,23 (m, 6H), 6,73 (d, 1H), 4,46 (d, 2H), 4,19 (m, 5H), 4,11 (s, 3H), 4,03 – 3,91 (m, 2H), 3,67 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,20 – 2,69 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,34 – 2,17 (m, 3H), 1,99 (m, 7H), 1,41 (s, 3H).
B-5	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,26 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,25 (d, J = 17,4 Гц, 2H), 3,01 – 2,87 (m, 3H), 2,73 (d, J = 17,6 Гц, 2H), 2,30 – 2,10 (m, 4H), 1,89 (s, 2H), 1,67 (d, J = 22,6 Гц, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).

№	ЯМР
В-6	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,26 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,26 (d, J = 17,4 Гц, 2H), 3,01 – 2,87 (m, 3H), 2,73 (d, J = 17,6 Гц, 2H), 2,30 – 2,10 (m, 4H), 1,89 (s, 2H), 1,67 (d, J = 22,6 Гц, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).
В-7	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,11 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,26 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,26 (d, J = 17,4 Гц, 2H), 3,01 – 2,87 (m, 3H), 2,73 (d, J = 17,6 Гц, 2H), 2,55 – 2,11 (m, 6H), 1,89 (s, 2H), 1,67 (d, J = 22,6 Гц, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).
В-8	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,36 (s, 2H), 7,26 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,26 (d, J = 17,4 Гц, 2H), 3,01 – 2,88 (m, 3H), 2,73 (d, J = 17,6 Гц, 2H), 2,30 – 2,10 (m, 3H), 1,89 (s, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,67 (d, J = 22,6 Гц, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 2H), 1,31 (s, 3H).
В-9	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 3H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,73 - 4,65 (m, 1H), 4,37 (s, 3H), 4,23 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 5,2 Гц, 8H), 3,44 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,83 (d, J = 18,1 Гц, 1H), 2,78 - 2,65 (m, 2H), 2,52 - 2,35 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 1,94 (dtd, J = 12,6, 6,8, 5,9, 3,4 Гц, 1H), 1,56 - 1,41 (m, 3H).
В-10	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 3H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,51 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 4,42 - 4,28 (m, 4H), 4,13 (d, J = 1,5 Гц, 9H), 3,28 (dd, J = 6,2, 3,7 Гц, 2H), 3,06 - 2,97 (m, 1H), 2,83 (q, J = 5,0 Гц, 1H), 2,79 - 2,65 (m, 1H), 2,52 - 2,35 (m, 3H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,63 (s, 3H).
В-11	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,95 – 7,88 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,37 (dd, J = 9,8, 7,4 Гц, 3H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 4H), 4,12 (d, J = 1,5 Гц, 7H), 3,63 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 3,28 (dd, J = 6,2, 4,0 Гц, 2H), 3,26 – 3,13 (m, 1H), 3,13 – 2,89 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,78 – 2,70 (m, 1H), 2,65 (d, J = 18,5 Гц, 2H), 2,51 – 2,34 (m, 3H), 2,26 (dt, J = 13,7, 7,1 Гц, 2H), 2,15 – 1,91 (m, 3H), 1,96 – 1,84 (m, 2H).

№	ЯМР
B-12	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,08 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,15 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,48 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 5H), 3,13 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 2,39 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 1,66 (t, J = 8,2 Гц, 4H), 1,56 (s, 3H), 1,02 (s, 6H).
B-13	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,22 (d, J = 24,4 Гц, 4H), 4,09 (s, 4H), 3,48 – 3,38 (m, 2H), 3,27 – 3,11 (m, 5H), 2,72 (s, 1H), 2,44 – 2,32 (m, 3H), 2,06 (s, 2H), 1,93 – 1,82 (m, 2H), 1,66 (d, J = 13,2 Гц, 5H), 1,28 (s, 3H).
B-14	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,03 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,56 - 7,38 (m, 3H), 7,34 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,40 (s, 4H), 4,10 (s, 3H), 4,07 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 2,71 (dd, J = 13,5, 6,6 Гц, 1H), 2,51 - 2,31 (m, 3H), 2,21 (s, 1H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,66 - 1,58 (m, 2H), 1,48 - 1,39 (m, 2H).
B-15	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,34 (dd, J = 17,8, 7,7 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,95 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 3,81 (t, J = 11,6 Гц, 2H), 3,28 – 3,15 (m, 8H), 2,46 – 2,34 (m, 3H), 2,28 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 1,88 (ddd, J = 24,5, 11,6, 5,5 Гц, 3H), 1,65 (q, J = 8,3 Гц, 6H), 1,28 (s, 2H).
B-16	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 14,3, 7,3 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,35 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,07 (s, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 3,27 – 3,18 (m, 7H), 2,21 – 2,10 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,65 (q, J = 8,2 Гц, 6H), 1,28 (s, 6H).
B-17	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,86 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,60 (dd, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,34 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,37 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,11 (d, J = 10,2 Гц, 4H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,49 – 3,40 (m, 2H), 3,26 – 3,13 (m, 6H), 2,44 – 2,36 (m, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,90 (s, 1H), 1,65 (q, J = 8,6 Гц, 6H), 1,30 (d, J = 9,5 Гц, 4H).
B-18	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,90 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 14,3, 7,3 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,07 (s, 1H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 3,27 – 3,18 (m, 7H), 2,21 – 2,10 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,65 (q, J = 8,2 Гц, 6H), 1,28 (s, 6H).

№	ЯМР
B-19	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,03 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J = 11,8, 7,3$ Гц, 2H), 7,36 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,38 (d, $J = 12,0$ Гц, 4H), 4,12 (s, 3H), 4,06 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 2,78 - 2,63 (m, 1H), 2,51 - 2,31 (m, 3H), 2,22 (s, 1H), 1,98 - 1,86 (m, 1H).
B-20	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 (s, 4H), 7,37 (dd, $J = 15,9, 7,7$ Гц, 2H), 7,28 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,98 (dd, $J = 10,0, 1,8$ Гц, 6H), 3,88 (s, 1H), 3,21-2,60 (m, 4H) 2,55 - 2,49 (m, 7H), 2,23 (s, 6H), 2,16 (d, $J = 19,1$ Гц, 2H), 1,78 (s, 1H).
B-21	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,37 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,05 - 7,91 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,58 - 7,39 (m, 3H), 7,37 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,02 - 6,90 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,51 (dd, $J = 17,9, 5,2$ Гц, 2H), 4,27 (dd, $J = 17,1, 10,8$ Гц, 3H), 4,26 - 4,13 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,18 (s, 1H), 2,87 (d, $J = 4,0$ Гц, 3H), 2,79 - 2,66 (m, 2H), 2,10 (s, 4H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 3H).
B-22	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,93 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J = 14,3, 7,3$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,25 - 3,21 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,66 (dt, $J = 16,1, 8,0$ Гц, 8H), 1,29 - 1,26 (m, 4H).
B-23	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,93 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 7,62 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 3H), 7,39 (s, 2H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,73 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,67 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,51 - 4,31 (m, 5H), 4,13 (s, 6H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,72 (dd, $J = 10,5, 5,2$ Гц, 1H), 3,64 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,47 (d, $J = 14,8$ Гц, 3H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,14 - 1,98 (m, 5H), 2,00 - 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 1H), 1,65 (td, $J = 11,0, 10,6, 4,0$ Гц, 1H), 1,58 - 1,41 (m, 1H).
B-26	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 (s, 4H), 7,37 (dd, $J = 15,9, 7,7$ Гц, 2H), 7,28 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,98 (dd, $J = 10,0, 1,8$ Гц, 6H), 3,88 (s, 1H), 3,21-2,60 (m, 4H) 2,55 - 2,49 (m, 7H), 2,23 (s, 6H), 2,16 (d, $J = 19,1$ Гц, 2H), 1,78 (s, 1H).
B-28	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (d, $J = 4,1$ Гц, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,73 - 7,30 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,65 - 4,46 (m, 3H), 4,39 (s, 3H), 4,12 (q, $J = 7,2, 4,4$ Гц, 9H), 3,85 - 3,44 (m, 3H), 3,43 - 3,33 (m, 3H), 3,26 - 2,87 (m, 1H), 2,75 (d, $J = 4,0$ Гц, 5H), 2,58 - 2,07 (m, 4H), 2,03 - 1,83 (m, 1H).

№	ЯМР
В-29	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,71 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,17 – 8,08 (m, 2H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J = 17,0, 9,4$ Гц, 2H), 7,26 (t, $J = 11,7$ Гц, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 2,5$ Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 4H), 2,57 (s, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,98 – 1,90 (m, 1H), 1,68 (p, $J = 7,9$ Гц, 3H), 1,57 – 1,49 (m, 2H), 1,36 – 1,33 (m, 1H).
В-30	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,03 (s, 1H), 7,89 – 7,79 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,42 (s, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 3H), 2,94 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,39 – 2,31 (m, 3H), 1,87 (d, $J = 15,2$ Гц, 4H), 1,65 (q, $J = 8,4$ Гц, 4H), 1,30 – 1,26 (m, 7H).
В-31	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,97 (s, 1H), 7,88 – 7,78 (m, 3H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,42 (s, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 3H), 2,94 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,39 – 2,31 (m, 3H), 1,87 (d, $J = 15,2$ Гц, 4H), 1,65 (q, $J = 8,4$ Гц, 4H), 1,30 – 1,26 (m, 7H).
В-32	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,67 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,62 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J = 17,2$ Гц, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,27 – 3,23 (m, 4H), 2,44 – 2,38 (m, 2H), 2,07 (dd, $J = 15,3, 6,6$ Гц, 1H), 1,96 – 1,90 (m, 1H), 1,70 – 1,64 (m, 4H), 1,32 (d, $J = 8,6$ Гц, 6H).
В-33	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,60 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 14,4, 8,5$ Гц, 2H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 7,51 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 7,5$ Гц, 3H), 7,27 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,12 (s, 4H), 3,50 (dd, $J = 3,3, 1,7$ Гц, 2H), 3,28 – 3,22 (m, 5H), 2,61 (d, $J = 20,4$ Гц, 2H), 2,43 – 2,38 (m, 2H), 2,18 – 2,09 (m, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,68 (t, $J = 8,3$ Гц, 5H).
В-34	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,56 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 2H), 7,61 – 7,48 (m, 3H), 7,41 (dt, $J = 27,9, 8,1$ Гц, 2H), 7,34 – 7,23 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 3,9$ Гц, 2H), 4,25 – 3,97 (m, 11H), 3,70 – 3,47 (m, 1H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,92 – 2,56 (m, 2H), 2,54 – 2,35 (m, 3H), 2,20 (qd, $J = 8,8, 2,8$ Гц, 2H), 1,96 (d, $J = 4,9$ Гц, 5H).

№	ЯМР
В-35	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,16 – 3,98 (m, 8H), 3,27 – 3,17 (m, 3H), 2,95 (d, J = 26,1 Гц, 1H), 2,69 (dd, J = 13,9, 7,3 Гц, 2H), 2,62 – 2,53 (m, 2H), 2,45 – 2,37 (m, 3H), 2,28 – 2,15 (m, 2H), 2,03 (dq, J = 9,6, 5,3, 4,2 Гц, 1H), 1,94 – 1,87 (m, 1H), 1,66 (dt, J = 16,1, 7,8 Гц, 2H), 1,28 (s, 1H).
В-36	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 11,8, 7,3 Гц, 2H), 7,34 (dd, J = 17,2, 7,6 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,33 (d, J = 3,1 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,27 – 3,19 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,94 – 1,88 (m, 1H), 1,69 – 1,63 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 3H), 1,28 (s, 1H), 1,26 – 1,19 (m, 2H).
В-37	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,61 – 7,41 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,61 – 4,28 (m, 4H), 4,14 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,07 – 2,32 (m, 15H), 2,34 – 2,19 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H).
В-38	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,61 – 7,40 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,69 – 6,56 (m, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 2H), 4,45 – 4,27 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,14 – 4,01 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,42 – 3,20 (m, 4H), 3,12 – 2,66 (m, 3H), 2,52 – 2,31 (m, 6H), 2,32 – 2,18 (m, 1H), 2,05 – 1,86 (m, 2H).
В-39	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,94 (s, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 3H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,42 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 4,37 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,08 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,64 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,39 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 3,08 – 2,93 (m, 2H), 2,87 – 2,65 (m, 3H), 2,51 – 2,34 (m, 4H), 2,29 – 2,21 (m, 2H), 2,16 – 2,01 (m, 4H), 2,01 – 1,80 (m, 2H).
В-40	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,55 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 4,34 (d, J = 26,8 Гц, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,23 (dd, J = 11,0, 6,3 Гц, 5H), 2,74 – 2,61 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 3H), 2,20 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 2,06 – 1,90 (m, 4H), 1,66 (t, J = 8,5 Гц, 4H), 1,44 – 1,26 (m, 3H).

№	ЯМР
В-41	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,90 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 9,2$ Гц, 3H), 7,46 - 7,32 (m, 3H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,60 (ddd, $J = 22,1, 13,3, 5,1$ Гц, 3H), 3,31 - 3,18 (m, 3H), 3,07 - 2,92 (m, 2H), 2,91 - 2,69 (m, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,50 - 2,34 (m, 3H), 2,30 - 2,21 (m, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 1H).
В-42	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,86 (s, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 3H), 7,43 (dd, $J = 7,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 2H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,38 (q, $J = 4,9, 3,8$ Гц, 7H), 4,12 (s, 3H), 4,13 - 4,05 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,72 (p, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 3,03 - 2,91 (m, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 1H), 2,53 - 2,34 (m, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,01 - 1,86 (m, 1H).
В-43	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,56 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,61 - 7,43 (m, 3H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,62 - 4,48 (m, 2H), 4,39 (d, $J = 5,8$ Гц, 4H), 4,14 (d, $J = 8,3$ Гц, 7H), 3,72 (p, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,45 - 3,34 (m, 2H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 2,85 - 2,76 (m, 2H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,54 - 2,34 (m, 2H), 2,31 - 2,17 (m, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 1H).
В-44	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,58 - 7,40 (m, 3H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 1H), 4,62 - 4,18 (m, 8H), 4,14 (s, 3H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,83 - 3,63 (m, 1H), 3,42 - 3,27 (m, 2H), 3,11 - 2,67 (m, 3H), 2,52 - 2,36 (m, 3H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,06 - 1,86 (m, 1H).
В-45	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (s, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,61 - 7,42 (m, 3H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,70 - 6,60 (m, 1H), 4,61 - 4,39 (m, 4H), 4,15 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,62 - 1,78 (m, 20H).
В-46	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,94 - 7,83 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,34 (d, $J = 26,8$ Гц, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,23 (dd, $J = 11,0, 6,3$ Гц, 5H), 2,74 - 2,61 (m, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 3H), 2,20 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 2,06 - 1,90 (m, 5H), 1,66 (t, $J = 8,5$ Гц, 4H), 1,44 - 1,26 (m, 6H).
В-47	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,93 - 7,83 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,55 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,34 (d, $J = 26,8$ Гц, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,23 (dd, $J = 11,0, 6,3$ Гц, 4H), 2,74 - 2,61 (m, 2H), 2,46 - 2,35 (m, 2H), 2,20 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 2,06 - 1,90 (m, 3H), 1,66 (t, $J = 8,5$ Гц, 4H), 1,44 - 1,26 (m, 6H).

№	ЯМР
B-48	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 14,4, 8,5$ Гц, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 7,5$ Гц, 3H), 7,27 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,12 (s, 4H), 3,50 (dd, $J = 3,3, 1,7$ Гц, 2H), 3,28 – 3,21 (m, 5H), 2,60 (d, $J = 20,4$ Гц, 2H), 2,43 – 2,38 (m, 2H), 2,18 – 2,09 (m, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,68 (t, $J = 8,3$ Гц, 5H).
B-49	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,58 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (dd, $J = 14,4, 8,5$ Гц, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 7,5$ Гц, 3H), 7,27 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,12 (s, 4H), 3,50 (dd, $J = 3,3, 1,7$ Гц, 2H), 3,28 – 3,21 (m, 3H), 2,60 (d, $J = 20,4$ Гц, 2H), 2,43 – 2,38 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,68 (t, $J = 8,3$ Гц, 5H).
B-50	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,49 - 7,34 (m, 3H), 7,27 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,44 (d, $J = 13,5$ Гц, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 2H), 4,26 (d, $J = 13,2$ Гц, 2H), 4,12 (d, $J = 8,6$ Гц, 6H), 3,64 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 3,24 (d, $J = 9,5$ Гц, 3H), 3,04 - 2,93 (m, 2H), 2,89 - 2,79 (m, 2H), 2,75 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 2,25 (dd, $J = 16,2, 6,2$ Гц, 2H), 2,17 - 2,02 (m, 4H), 1,95 (dd, $J = 11,0, 5,9$ Гц, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,72 - 1,36 (m, 4H).
B-51	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,94 (t, $J = 3,8$ Гц, 2H), 7,65 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 18,2$ Гц, 2H), 4,45 (dd, $J = 23,7, 6,0$ Гц, 3H), 4,12 (d, $J = 5,0$ Гц, 6H), 3,74 - 3,60 (m, 3H), 3,51 (s, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,99 (d, $J = 16,9$ Гц, 1H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,28 - 2,08 (m, 3H), 2,14 - 1,98 (m, 5H), 2,00 - 1,93 (m, 3H), 1,93 - 1,82 (m, 2H).
B-52	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,57 - 7,40 (m, 3H), 7,36 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 3H), 4,36 - 4,24 (m, 2H), 4,12 (d, $J = 8,9$ Гц, 6H), 3,64 (d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 3,50 (p, $J = 4,6$ Гц, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 3,07 - 2,96 (m, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,83 - 2,65 (m, 2H), 2,52 - 2,35 (m, 2H), 2,28 - 2,18 (m, 2H), 2,21 - 1,98 (m, 3H), 2,00 - 1,78 (m, 3H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 1H).
B-53	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 7,34 (dd, $J = 14,2, 7,4$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,33 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 4,10 (d, $J = 4,0$ Гц, 6H), 3,64 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,27 – 3,20 (m, 5H), 3,06 – 3,00 (m, 1H), 2,86 – 2,62 (m, 3H), 2,45 – 2,37 (m, 2H), 2,19 (d, $J = 9,4$ Гц, 2H), 2,09 – 1,97 (m, 2H), 1,92 (q, $J = 5,8$ Гц, 2H), 1,66 (p, $J = 7,8$ Гц, 4H).

№	ЯМР
В-54	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,34 (dd, J = 17,8, 7,6 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 3H), 4,09 (d, J = 6,8 Гц, 5H), 3,28 – 3,18 (m, 4H), 2,95 (d, J = 21,7 Гц, 1H), 2,69 (dd, J = 13,5, 6,8 Гц, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 3H), 2,24 – 2,15 (m, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,70 – 1,61 (m, 3H), 1,54 – 1,46 (m, 2H), 1,33 – 1,26 (m, 2H).
В-55	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,03 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 7,37 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,35 – 5,24 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,32 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,50 – 3,42 (m, 2H), 3,25 – 3,21 (m, 5H), 2,79 (s, 2H), 2,42 – 2,37 (m, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,05 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,97 – 1,90 (m, 4H), 1,69 – 1,63 (m, 4H).
В-56	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,59 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 – 7,19 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,30 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 3,27 – 3,11 (m, 3H), 2,65 (d, J = 7,7 Гц, 4H), 2,46 – 2,30 (m, 3H), 2,20 – 1,77 (m, 8H), 1,66 (dt, J = 16,1, 7,9 Гц, 2H), 1,30 (d, J = 11,3 Гц, 3H).
В-57	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,94 (s, 1H), 7,66 - 7,19 (m, 7H), 6,68 (s, 1H), 4,71 - 3,44 (m, 16H), 3,15 - 1,75 (m, 16H), 1,57 (d, J = 14,9 Гц, 3H).
В-58	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,90 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,56 - 7,19 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 4,68 - 3,41 (m, 16H), 3,12 - 2,11 (m, 12H), 1,57 (d, J = 14,9 Гц, 3H).
В-59	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,86 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (dt, J = 57,1, 7,5 Гц, 4H), 7,26 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,70 - 3,55 (m, 21H), 3,11 - 2,12 (m, 5H), 1,57 (d, J = 14,6 Гц, 3H).
В-60	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,90 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,44 (dt, J = 56,4, 7,8 Гц, 4H), 7,27 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,71 - 4,01 (m, 14H), 3,99 - 2,12 (m, 14H), 1,57 (d, J = 14,8 Гц, 3H).
В-61	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 2H), 4,37 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,07 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 3,65 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,95 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,52 - 2,35 (m, 4H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,08 (dd, J = 16,0, 8,4 Гц, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,87 (s, 1H).

№	ЯМР
В-62	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,13 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,49 - 7,32 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 4H), 4,21 (s, 4H), 4,13 (s, 3H), 4,07 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 3,01 - 2,82 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 2,52 - 2,35 (m, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H).
В-63	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 11,4, 7,4 Гц, 2H), 7,48 - 7,32 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,46 - 4,28 (m, 7H), 4,20 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,12 - 4,02 (m, 1H), 3,72 (p, J = 8,4 Гц, 1H), 3,28 (dd, J = 6,2, 3,8 Гц, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,52 - 2,35 (m, 3H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 1,94 (tdd, J = 9,3, 6,7, 3,2 Гц, 1H).
В-64	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,93 - 7,79 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 7,25 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,47 - 4,24 (m, 5H), 4,11 (d, J = 5,2 Гц, 8H), 3,47 (s, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 2H), 3,08 - 2,51 (m, 3H), 2,49 - 2,30 (m, 3H), 2,15 (d, J = 46,8 Гц, 2H), 1,93 (d, J = 19,4 Гц, 5H).
В-65	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,99 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 19,8, 7,5 Гц, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,36 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,74 - 3,43 (m, 4H), 3,25 (dd, J = 8,0, 4,1 Гц, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,45 - 2,39 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,94 (q, J = 6,9, 6,4 Гц, 1H), 1,69 (dd, J = 10,4, 6,2 Гц, 5H).
В-66	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,99 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 19,8, 7,5 Гц, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,36 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,73 - 3,43 (m, 4H), 3,24 (dd, J = 8,0, 4,1 Гц, 5H), 2,58 (s, 1H), 2,45 - 2,39 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,94 (q, J = 6,7, 6,4 Гц, 1H), 1,71 (dd, J = 10,4, 6,2 Гц, 5H).
В-67	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 14,2, 8,5 Гц, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 7,27 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,12 (s, 4H), 3,50 (dd, J = 3,3, 1,7 Гц, 2H), 3,28 - 3,21 (m, 5H), 2,60 (d, J = 20,4 Гц, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 2,01 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,68 (t, J = 8,3 Гц, 5H).

№	ЯМР
В-68	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,97 - 7,81 (m, 3H), 7,67 - 7,55 (m, 3H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 6,70 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,49 - 4,33 (m, 4H), 4,21 (s, 3H), 4,13 (s, 4H), 3,64 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,34 - 3,22 (m, 3H), 3,08 (ddd, $J = 14,0, 8,5, 5,1$ Гц, 1H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,78 (dq, $J = 13,6, 7,4$ Гц, 1H), 2,55 - 2,33 (m, 4H), 2,34 - 2,19 (m, 1H), 2,06 (ddt, $J = 12,3, 8,5, 3,6$ Гц, 4H), 2,00 - 1,82 (m, 2H).
В-69	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 7,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,61 (dd, $J = 6,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 6,8, 4,8$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J = 3,7$ Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,14 (s, 4H), 3,82 - 3,72 (m, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,45 - 3,34 (m, 4H), 3,09 (ddd, $J = 14,1, 8,5, 5,1$ Гц, 1H), 2,94 (dt, $J = 15,7, 7,3$ Гц, 1H), 2,78 (dq, $J = 13,5, 7,4$ Гц, 1H), 2,55 - 2,34 (m, 4H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 2,06 - 1,93 (m, 1H).
В-70	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 7,60 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,55 - 7,30 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,34 (d, $J = 2,6$ Гц, 2H), 4,11 (dd, $J = 4,4, 1,5$ Гц, 7H), 3,99 - 3,57 (m, 4H), 3,26 (dd, $J = 6,0, 3,7$ Гц, 4H), 3,13 - 2,62 (m, 4H), 2,56 - 2,29 (m, 4H), 2,29 - 1,82 (m, 4H).
В-71	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,01 - 7,79 (m, 3H), 7,60 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,35 (dd, $J = 11,9, 7,4$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,55 - 4,25 (m, 4H), 4,10 (d, $J = 3,0$ Гц, 7H), 3,74 (s, 1H), 3,28 - 3,10 (m, 2H), 2,69 (d, $J = 31,8$ Гц, 2H), 2,55 - 2,30 (m, 3H), 2,20 (s, 4H), 2,13 - 1,82 (m, 8H).
В-72	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,02 - 7,80 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,56 - 7,30 (m, 7H), 7,24 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,64 - 4,25 (m, 4H), 4,10 (s, 7H), 4,10 - 3,43 (m, 2H), 3,26 (dd, $J = 6,2, 3,9$ Гц, 2H), 2,65 (s, 4H), 2,55 - 2,30 (m, 4H), 2,21 (s, 1H), 2,04 - 1,83 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 64,2$ Гц, 6H).
В-73	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 3H), 7,69 - 7,55 (m, 3H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 6,74 - 6,66 (m, 1H), 4,39 (d, $J = 1,9$ Гц, 3H), 4,21 (s, 4H), 4,14 (s, 3H), 4,07 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 3H), 3,29 (dd, $J = 6,2, 3,6$ Гц, 2H), 3,08 (ddd, $J = 14,2, 8,5, 5,0$ Гц, 1H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,78 (dq, $J = 13,6, 7,2$ Гц, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,51 - 2,34 (m, 3H), 2,33 - 2,22 (m, 3H), 2,02 - 1,85 (m, 1H).
В-74	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,97 - 7,83 (m, 3H), 7,61 (ddd, $J = 21,9, 7,5, 2,2$ Гц, 3H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 6,9, 4,8$ Гц, 1H), 4,39 (t, $J = 4,0$ Гц, 8H), 4,21 (s, 3H), 4,13 (s, 4H), 3,72 (p, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 3,08 (ddd, $J = 14,1, 8,5, 5,1$ Гц, 1H), 2,99 - 2,86 (m, 1H), 2,77 (dq, $J = 13,4, 7,3$ Гц, 1H), 2,51 - 2,32 (m, 3H), 2,26 (ddt, $J = 13,6, 8,6, 5,6$ Гц, 1H), 2,05 (s, 1H), 2,02 - 1,85 (m, 1H).

№	ЯМР
B-75	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,92 – 7,82 (m, 2H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,35 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,47 (s, 3H), 4,36 (d, J = 18,2 Гц, 2H), 4,19 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 4,13 – 4,02 (m, 4H), 3,50 – 3,42 (m, 3H), 3,20 – 3,01 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,67 (s, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,55 - 1,52 (s, 5H).
B-76	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,93 – 7,82 (m, 2H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,35 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,48 (s, 3H), 4,36 (d, J = 18,2 Гц, 2H), 4,19 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 4,13 – 4,02 (m, 4H), 3,50 – 3,42 (m, 4H), 3,20 – 3,01 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,67 (s, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,55 - 1,52 (s, 5H).
B-77	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,54 - 7,19 (m, 7H), 6,69 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,42 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 4,36 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 11,7 Гц, 7H), 3,64 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 3H), 3,03 - 2,94 (m, 1H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,77 - 2,61 (m, 2H), 2,51 - 2,35 (m, 4H), 2,28 - 2,15 (m, 3H), 2,15 - 1,98 (m, 4H), 2,00 - 1,82 (m, 3H).
B-78	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,94 - 7,87 (m, 2H), 7,53 - 7,27 (m, 5H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 6,68 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 2H), 4,12 (d, J = 14,6 Гц, 7H), 3,88 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 3,29 (dt, J = 6,8, 4,4 Гц, 4H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,91 - 2,65 (m, 3H), 2,49 - 2,35 (m, 3H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 2,15 (d, J = 18,8 Гц, 3H), 2,02 - 1,88 (m, 1H).
B-79	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 3H), 7,35 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,12 (d, J = 7,5 Гц, 6H), 4,04 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 3,72 – 3,38 (m, 6H), 3,27 – 3,08 (m, 3H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 13,8, 6,7 Гц, 1H), 2,49 – 2,31 (m, 5H), 2,23 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 1,94 (dd, J = 8,5, 4,6 Гц, 1H), 1,67 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
B-80	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,41 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 7,47 - 7,26 (m, 3H), 7,23 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,69 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 4,49 - 4,35 (m, 2H), 4,13 (d, J = 4,6 Гц, 9H), 3,64 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,45 - 3,34 (m, 4H), 2,99 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 2,89 - 2,65 (m, 3H), 2,55 - 2,36 (m, 3H), 2,19 (dd, J = 19,4, 6,6 Гц, 4H), 2,17 - 2,04 (m, 3H), 2,03 - 1,83 (m, 2H).
B-81	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,41 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,69 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 4,39 (d, J = 9,8 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 7,3 Гц, 7H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,45 - 3,31 (m, 5H), 3,05 - 2,93 (m, 1H), 2,89 - 2,70 (m, 1H), 2,69 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 2,55 - 2,34 (m, 3H), 2,28 - 2,10 (m, 4H), 2,06 - 1,93 (m, 1H).

№	ЯМР
B-82	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,46 - 7,31 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,37 (d, $J = 2,6$ Гц, 2H), 4,09 (d, $J = 33,8$ Гц, 6H), 3,97 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,29 (dd, $J = 6,2, 3,7$ Гц, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 13,0$ Гц, 1H), 2,92 (s, 4H), 2,80 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,52 - 2,35 (m, 3H), 2,20 (dd, $J = 13,6, 9,0$ Гц, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 1H).
B-84	HPLC retention time = 4,85 min.
B-85	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,58 - 7,32 (m, 6H), 7,28 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,60 - 4,16 (m, 7H), 4,13 (d, $J = 12,5$ Гц, 7H), 4,01 - 2,10 (m, 11H), 1,56 (s, 3H).
B-86	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,93 - 7,79 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,47 - 4,24 (m, 5H), 4,11 (d, $J = 5,2$ Гц, 8H), 3,47 (s, 2H), 3,27 - 3,21 (m, 2H), 3,08 - 2,51 (m, 3H), 2,49 - 2,30 (m, 3H), 2,15 (d, $J = 46,8$ Гц, 2H), 1,93 (d, $J = 19,4$ Гц, 5H).
B-87	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,89 (d, $J = 55,9$ Гц, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (dd, $J = 12,4, 7,2$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 3H), 7,37 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,28 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,43 (d, $J = 5,3$ Гц, 2H), 4,28 (d, $J = 23,4$ Гц, 2H), 4,09 (d, $J = 24,2$ Гц, 3H), 3,98 (d, $J = 12,5$ Гц, 6H), 3,04 (s, 2H), 2,96 - 2,67 (m, 2H), 2,64 - 2,51 (m, 8H), 2,38 - 1,83 (m, 4H), 1,42 (d, $J = 9,7$ Гц, 3H).
B-88	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,84 (s, 2H), 8,09 (s, 2H), 8,00 (d, $J = 9,3$ Гц, 2H), 7,64 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,59 - 7,33 (m, 5H), 7,28 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,51 - 4,35 (m, 2H), 4,28 (d, $J = 24,4$ Гц, 2H), 3,99 (d, $J = 10,6$ Гц, 6H), 3,60 (s, 4H), 3,29 - 2,96 (m, 4H), 2,95 - 2,63 (m, 3H), 2,60 (t, $J = 5,0$ Гц, 7H), 2,31 (s, 1H), 2,12 (s, 4H), 1,91 (s, 1H).
B-89	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,76 (s, 2H), 8,64 (s, 3H), 8,06 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,36 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,28 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,18 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,03 - 3,89 (m, 6H), 3,15 (d, $J = 29,7$ Гц, 4H), 2,98 - 2,63 (m, 2H), 2,64 - 2,51 (m, 7H), 2,30 - 1,93 (m, 1H).
B-90	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,86 (s, 1H), 8,63 (s, 4H), 8,18 - 7,84 (m, 3H), 7,70 - 7,34 (m, 7H), 7,28 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,07 (s, 4H), 3,98 (d, $J = 9,6$ Гц, 6H), 3,89 (s, 1H), 3,12 (s, 4H), 2,95 - 2,57 (m, 6H), 2,35 - 2,00 (m, 4H), 1,78 (s, 1H).

№	ЯМР
B-91	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 3H), 7,35 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,12 (d, J = 7,5 Гц, 6H), 4,04 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 3,72 – 3,38 (m, 6H), 3,27 – 3,08 (m, 3H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 13,8, 6,7 Гц, 1H), 2,49 – 2,31 (m, 5H), 2,23 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 1,94 (dd, J = 8,5, 4,6 Гц, 1H), 1,67 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
B-92	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,06 – 7,85 (m, 2H), 7,67 – 7,33 (m, 8H), 7,28 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,38 – 4,13 (m, 4H), 3,99 (d, J = 14,1 Гц, 7H), 3,88 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,22 – 2,91 (m, 2H), 2,95 – 2,60 (m, 3H), 2,37 – 1,98 (m, 5H), 2,01 – 1,45 (m, 8H).
B-93	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,41 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,10 – 7,85 (m, 2H), 7,68 – 7,32 (m, 8H), 7,28 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,98 (d, J = 9,6 Гц, 6H), 3,88 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 3,62 (d, J = 48,6 Гц, 1H), 3,25 – 2,96 (m, 4H), 2,97 – 2,58 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,32 – 2,00 (m, 6H), 1,96 – 1,62 (m, 3H).
B-95	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,70-9,58 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,70 – 7,15 (m, 9H), 6,61 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,98 (d, J = 9,4 Гц, 6H), 3,88-3,50 (m, 4H), 3,14 (s, 4H), 2,95 – 2,60 (m, 3H), 2,33 – 2,02 (m, 6H), 1,75 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 1,40 (d, J = 25,9 Гц, 2H).
B-96	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,07 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 15,1, 7,5 Гц, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,71 - 4,58 (m, 2H), 4,39 (s, 7H), 4,13 (s, 3H), 3,72 (q, J = 8,3 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 3H), 2,54 - 2,36 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 1H).
B-97	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 9,06 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 2H), 7,38 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,71 - 4,58 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 4H), 4,02 - 3,97 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,09 - 2,94 (m, 1H), 2,79 - 2,71 (m, 1H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,54 - 2,33 (m, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 1H).
B-98	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,96 - 7,87 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,46 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 3H), 4,17 - 4,04 (m, 7H), 3,63 (dd, J = 24,1, 9,3 Гц, 2H), 3,34 - 3,21 (m, 3H), 3,17 - 3,09 (m, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 2H), 2,88 - 2,68 (m, 2H), 2,51 - 2,34 (m, 4H), 2,33 - 2,19 (m, 2H), 2,14 (s, 1H), 2,02 - 1,81 (m, 3H), 1,79 - 1,69 (m, 1H).

№	ЯМР
B-99	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,46 - 7,31 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,35 (d, J = 2,7 Гц, 4H), 4,11 (d, J = 1,2 Гц, 6H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 6,2, 3,9 Гц, 2H), 3,07 - 2,65 (m, 2H), 2,49 - 2,31 (m, 4H), 2,21 (s, 1H), 2,01 - 1,83 (m, 1H).
B-100	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,93 - 7,81 (m, 2H), 7,67 - 7,58 (m, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,38 (q, J = 10,1, 7,8 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,46 (d, J = 43,4 Гц, 2H), 4,37 - 4,27 (m, 4H), 4,22 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 4,14 - 4,07 (m, 5H), 3,64 - 3,44 (m, 2H), 3,18 - 2,58 (m, 7H), 2,22 (s, 2H), 1,56 (s, 2H).
B-101	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,42 - 4,19 (m, 8H), 4,10 (d, J = 1,8 Гц, 6H), 4,06 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,58 (p, J = 8,1 Гц, 1H), 2,98 (dd, J = 29,6, 12,1 Гц, 1H), 2,88 - 2,64 (m, 5H), 2,49 - 2,31 (m, 3H), 2,20 (s, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 1H).
B-102	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,46 - 7,29 (m, 3H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 4H), 4,21 - 3,98 (m, 11H), 3,06 - 2,64 (m, 3H), 2,50 - 2,31 (m, 3H), 2,20 (s, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 1H), 1,53 (s, 3H).
B-103	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,72 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,53 - 7,31 (m, 3H), 7,32 - 7,17 (m, 3H), 6,78 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,93 - 3,77 (m, 5H), 3,76 - 3,65 (m, 2H), 3,45 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 2,77 - 2,57 (m, 4H), 2,43 - 2,19 (m, 6H), 1,93 - 1,72 (m, 2H).
B-104	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,93 - 7,81 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,36 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,41 - 4,24 (m, 4H), 4,15 - 3,94 (m, 6H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,25 - 3,12 (m, 2H), 3,09 - 2,64 (m, 5H), 2,53 - 2,31 (m, 3H), 2,22 (s, 1H), 2,07 - 1,89 (m, 2H).
B-105	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,92 - 7,83 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,37 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,41 - 4,24 (m, 4H), 4,15 - 3,94 (m, 6H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,25 - 3,12 (m, 2H), 3,09 - 2,64 (m, 5H), 2,53 - 2,31 (m, 4H), 2,22 (s, 1H), 2,17 - 1,04 (m, 7H).
B-106	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,37 (dd, J = 10,2, 7,5 Гц, 3H), 7,27 (dd, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,44 - 4,29 (m, 4H), 4,13 (d, J = 3,3 Гц, 7H), 3,68 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,86 - 2,64 (m, 3H), 2,57 (s, 1H), 2,51 - 2,34 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,3 Гц, 3H).

№	ЯМР
В-107	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 4H), 4,13 (d, J = 3,0 Гц, 7H), 3,69 (s, 1H), 3,61 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,29 (dd, J = 6,2, 3,8 Гц, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 3H), 2,84 (s, 2H), 2,74 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,51 - 2,35 (m, 3H), 2,23 (s, 2H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Гц, 2H).
В-108	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,96 - 7,87 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,37 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 4H), 4,13 (d, J = 3,1 Гц, 6H), 3,78 (s, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 8H), 2,73 (dd, J = 13,7, 6,7 Гц, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,68 (s, 8H).
В-109	Время удерживания в ВЭЖХ = 4,87 мин.
В-110	Время удерживания в ВЭЖХ = 5,00 мин.
В-111	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,37 (dd, J = 10,2, 7,5 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 3H), 4,13 (d, J = 4,5 Гц, 5H), 4,06 (t, 1H) 3,26 (q, J = 2,6 Гц, 8H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,75 - 1,60 (m, 7H).
В-112	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,94 - 7,87 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,39 (dd, J = 10,2, 7,5 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 3H), 4,13 (d, J = 4,5 Гц, 5H), 3,26 (q, J = 2,6 Гц, 8H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,69 (dq, J = 11,9, 8,2, 7,8 Гц, 9H), 1,44 (3H, t).
В-113	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,37 (dd, J = 10,2, 7,5 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 - 4,34 (m, 3H), 4,13 (d, J = 4,5 Гц, 5H), 3,26 (q, J = 2,6 Гц, 8H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 3H), 2,24 (s, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,69 (dq, J = 11,9, 8,2, 7,8 Гц, 10H).
В-114	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,92 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 4H), 4,13 (d, J = 3,7 Гц, 7H), 3,88 (s, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 2,72 (d, J = 33,0 Гц, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,52 - 2,35 (m, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 1H).

№	ЯМР
В-115	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,95 - 7,86 (m, 2H), 7,63 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,37 (dd, $J = 12,5, 7,3$ Гц, 3H), 7,27 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,37 (d, $J = 2,7$ Гц, 2H), 4,28 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,13 (d, $J = 1,2$ Гц, 7H), 3,60 (d, $J = 12,8$ Гц, 2H), 3,45 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,10 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H), 2,99 (d, $J = 18,4$ Гц, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,78 - 2,60 (m, 2H), 2,52 - 2,35 (m, 3H), 2,27 (d, $J = 15,9$ Гц, 3H), 2,02 - 1,89 (m, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 2H).
В-116	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,85 (s, 1H), 7,76 - 7,67 (m, 2H), 7,64 - 7,30 (m, 6H), 7,26 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,53 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,16 - 4,04 (m, 4H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,09 - 1,82 (m, 8H), 1,68 - 1,53 (m, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 2H).
В-117	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,11 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 9,4$ Гц, 2H), 7,43 - 7,32 (m, 3H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,19 - 4,11 (m, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,47 (d, $J = 1,7$ Гц, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 4H), 2,25 - 2,16 (m, 3H), 2,09 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 3H), 1,64 - 1,58 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 2H), 1,27 (s, 1H).
В-118	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,09 (s, 1H), 7,47 - 7,32 (m, 4H), 7,25 - 7,07 (m, 4H), 6,70 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,48 (d, $J = 1,7$ Гц, 2H), 3,12 (d, $J = 2,1$ Гц, 2H), 2,43 - 2,31 (m, 3H), 2,24 - 1,82 (m, 10H), 1,65 (s, 2H), 1,40 - 1,25 (m, 4H), 0,90 (s, 2H).
В-119	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,27 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,80 - 6,64 (m, 1H), 4,83 - 4,71 (m, 1H), 4,62 - 3,95 (m, 13H), 3,79 - 3,53 (m, 1H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 3,12 - 2,67 (m, 3H), 2,53 - 2,29 (m, 3H), 2,29 - 2,12 (m, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 1H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).
В-120	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,48 - 7,31 (m, 3H), 7,27 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,79 - 6,66 (m, 1H), 4,71 - 4,49 (m, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 6H), 2,87 - 2,69 (m, 3H), 2,53 - 2,34 (m, 3H), 2,33 - 2,12 (m, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 1H), 1,72 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).
В-121	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,08 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,45 - 7,22 (m, 6H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,15 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,48 - 3,45 (m, 1H), 3,12 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,39 - 2,11 (m, 7H), 1,81 (d, $J = 13,0$ Гц, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,90 (s, 1H).

№	ЯМР
В-122	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,03 (s, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 4H), 7,24 – 7,07 (m, 4H), 6,69 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,17 (d, J = 16,4 Гц, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,04 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,37 (d, J = 10,4 Гц, 3H), 1,87 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 1,37 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 1,28 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 1,18 – 1,12 (m, 2H).
В-123	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,87 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,76 – 4,53 (m, 3H), 4,25 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,05 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,23 (dd, J = 6,2, 3,5 Гц, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,90 – 2,66 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,51 – 2,32 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,05 – 1,83 (m, 2H), 1,31 (s, 1H), 1,10 (s, 1H), 0,91 (s, 5H).
В-124	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,87 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,25 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,05 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 3,82 (q, J = 11,9 Гц, 4H), 3,23 (dd, J = 6,2, 3,5 Гц, 2H), 2,91 – 2,66 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,49 – 2,36 (m, 5H), 2,23 (s, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,31 (s, 1H).
В-125	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,08 – 7,99 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 – 7,31 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,40 (d, J = 1,5 Гц, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,06 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 3H), 2,18 (dd, J = 13,7, 5,6 Гц, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,64 – 1,57 (m, 2H), 1,46 – 1,38 (m, 2H).
В-126	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (p, J = 7,8 Гц, 3H), 7,36 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,45 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,06 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,62 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 2,74 (s, 5H), 2,49 – 2,31 (m, 5H), 2,28 – 1,79 (m, 11H).
В-127	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 – 7,32 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,47 – 4,34 (m, 4H), 4,19 (s, 3H), 4,07 (p, J = 6,0 Гц, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,49 – 2,31 (m, 3H), 2,20 (dt, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 1H).
В-128	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,85 (s, 1H), 7,60 – 7,29 (m, 5H), 7,25 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,43 (d, J = 5,7 Гц, 4H), 4,12 (s, 3H), 4,09 – 3,97 (m, 4H), 3,31–3,18 (m, 2H), 3,14–2,33 (m, 6H), 2,22 (s, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 1H), 1,68 – 1,58 (m, 2H), 1,53 – 1,40 (m, 2H).

№	ЯМР
В-129	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,94 (s, 1H), 7,58 - 7,18 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,50-4,35 (m, 4H), 4,13 (s, 3H), 4,11-3,98 (m, 4H), 3,63 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,50 (dd, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,10 - 1,69 (m, 17H).
В-130	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,86 (s, 1H), 7,57 - 7,19 (m, 6H), 7,11 - 6,96 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,50 - 4,29 (m, 8H), 4,13 (s, 3H), 4,11-3,98 (m, 4H), 3,71 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,30-3,19 (m, 2H), 3,08 - 1,80 (m, 8H).
В-131	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,90 (s, 1H), 7,59 - 7,19 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 4H), 4,14 (s, 3H), 4,10-3,99 (m, 4H), 3,97 - 1,81 (m, 17H).
В-132	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,98 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,56 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,40 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,36 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 3,16 - 2,97 (m, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 1H), 2,84 - 2,66 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,31 - 2,11 (m, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,90 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,47 (d, J = 16,1 Гц, 2H).
В-133	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 12,93 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (dt, J = 7,7, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 3,8 Гц, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,40 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,47 (d, J = 15,1 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,84 - 2,77 (m, 1H), 2,77 - 2,66 (m, 2H), 2,31 - 2,04 (m, 3H), 1,87 - 1,70 (m, 1H), 1,24 (s, 1H).
В-134	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,26 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 2H), 7,35 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,50 - 3,46 (m, 1H), 3,25 - 3,11 (m, 3H), 2,71 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 3H), 2,29 - 2,12 (m, 4H), 2,03 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 1,94 - 1,78 (m, 4H), 1,72 - 1,63 (m, 2H), 1,57 - 1,50 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,02 (t, J = 7,3 Гц, 2H).
В-135	Время удерживания в ВЭЖХ = 5,11 мин.

№	ЯМР
В-136	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,17 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,41 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 15,7 Гц, 3H), 4,10 – 3,97 (m, 4H), 3,47 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 4H), 2,73 (s, 1H), 2,59 – 2,45 (m, 2H), 2,40 – 2,33 (m, 2H), 2,22 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 1,94 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 1,70 – 1,62 (m, 2H), 1,41 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 1,31 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 1H), 0,81 (s, 1H).
В-137	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,17 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,41 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 4,22 (d, J = 15,7 Гц, 3H), 4,10 – 3,98 (m, 4H), 3,47 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 3,24 – 3,11 (m, 4H), 2,73 (s, 1H), 2,59 – 2,48 (m, 2H), 2,40 – 2,34 (m, 2H), 2,22 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 1,94 (d, J = 1,6 Гц, 2H), 1,70 – 1,62 (m, 2H), 1,41 (q, J = 7,4 Гц, 2H), 1,29 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 0,98 – 0,91 (m, 1H), 0,81 (s, 1H).
В-138	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,11 (d, J = 17,4 Гц, 4H), 3,52 – 3,45 (m, 2H), 3,26 – 3,20 (m, 4H), 2,72 (s, 1H), 2,42 – 2,36 (m, 2H), 2,17 (d, J = 26,5 Гц, 3H), 1,91 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 1,79 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 1,66 (dt, J = 16,0, 7,8 Гц, 5H), 1,29 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 0,81 – 0,70 (m, 3H).
В-139	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,35 (dd, J = 18,9, 7,5 Гц, 2H), 7,25 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,35 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,15 – 4,02 (m, 9H), 2,86 (s, 1H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,52 – 2,30 (m, 5H), 2,24 – 1,39 (m, 4H).
В-140	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,18 (s, 1H), 7,55 – 7,32 (m, 6H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,44 (dd, J = 21,2, 7,8 Гц, 2H), 4,37 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 4,20 (s, 4H), 4,14 – 4,00 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 1H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,83 – 2,69 (m, 3H), 2,68 (s, 1H), 2,50 – 2,34 (m, 3H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 2,16 – 2,01 (m, 4H), 2,01 – 1,83 (m, 2H).
В-141	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,09 (s, 1H), 7,55 – 7,42 (m, 3H), 7,49 – 7,35 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,52 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,43 – 4,31 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,15 – 4,00 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,29 – 3,18 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 3,01 – 2,89 (m, 1H), 2,91 – 2,80 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,51 – 2,34 (m, 3H), 2,21 (ddd, J = 13,6, 9,1, 4,8 Гц, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,63 (s, 3H).

№	ЯМР
В-142	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 10,08 (d, J = 19,9 Гц, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 1H), 7,60 – 7,32 (m, 6H), 7,28 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,64 (d, J = 33,3 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 21,9 Гц, 7H), 4,00 (dd, J = 5,2, 1,4 Гц, 6H), 3,93 – 3,63 (m, 3H), 3,14 (d, J = 20,6 Гц, 1H), 2,99 – 2,61 (m, 3H), 2,33 – 1,98 (m, 5H), 1,79 (d, J = 5,0 Гц, 1H).
В-143	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,90 (s, 1H), 7,60 - 7,10 (m, 8H), 6,68 (s, 1H), 4,45-4,31 (m, 4H), 4,17 - 3,98 (m, 7H), 3,95 -1,82 (m, 17H).
В-144	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,09 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,82 (d, J = 3,5 Гц, 2H), 3,48 (dt, J = 3,3, 1,7 Гц, 1H), 3,13 (dt, J = 3,3, 1,6 Гц, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 3H), 2,39 – 2,27 (m, 3H), 2,17 (s, 1H), 2,00 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 1,82 (d, J = 21,4 Гц, 2H), 1,65 (d, J = 22,7 Гц, 2H), 1,41 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 1,31 (d, J = 18,7 Гц, 4H), 0,87 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 0,77 – 0,64 (m, 3H).
В-145	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,18 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 2H), 7,34 – 7,22 (m, 3H), 6,73 – 6,67 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,07 (d, J = 10,2 Гц, 4H), 3,49 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 3H), 3,13 (s, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 2H), 2,44 – 2,32 (m, 4H), 2,21 (s, 1H), 1,69 – 1,61 (m, 3H), 1,41 (q, J = 7,4 Гц, 3H), 1,28 (s, 2H).
В-146	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,66 - 7,25 (m, 7H), 6,76 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,53 - 4,23 (m, 6H), 4,13 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 3,77 - 3,59 (m, 2H), 3,45 - 3,22 (m, 2H), 3,24 - 2,52 (m, 5H), 2,52 - 2,22 (m, 4H), 2,03 - 1,83 (m, 1H).
В-147	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,69 - 7,25 (m, 7H), 6,80 - 6,74 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,10 - 4,01 (m, 2H), 3,43 - 3,19 (m, 4H), 3,21 - 2,69 (m, 3H), 2,55 - 2,23 (m, 7H), 2,02 - 1,80 (m, 2H).
В-148	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,54 - 7,31 (m, 5H), 7,24 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,63 - 6,53 (m, 1H), 4,61 - 4,24 (m, 8H), 4,10 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,72 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 3,41 - 3,18 (m, 2H), 3,09 - 2,67 (m, 3H), 2,46 - 2,33 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,28 - 2,10 (m, 1H), 2,02 - 1,85 (m, 1H).

№	ЯМР
В-149	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,57 - 7,30 (m, 5H), 7,25 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,67 - 6,55 (m, 1H), 4,55 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,11 - 3,97 (m, 1H), 3,74 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,68 - 2,52 (m, 7H), 2,52 - 2,34 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,32 - 1,80 (m, 9H).
В-150	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,55 - 7,31 (m, 5H), 7,25 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,67 - 6,53 (m, 1H), 4,59 - 4,43 (m, 2H), 4,40 - 4,29 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,97 - 2,30 (m, 15H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 2,03 - 1,84 (m, 1H).
В-151	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,29 (m, 5H), 7,25 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,66 - 6,54 (m, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,35 - 3,18 (m, 4H), 3,15 - 2,59 (m, 3H), 2,49 - 2,29 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,31 - 2,10 (m, 1H), 2,03 - 1,81 (m, 2H).
В-152	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,56 - 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 - 6,56 (m, 1H), 4,64 - 4,23 (m, 8H), 4,14 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,10 - 3,95 (m, 1H), 3,73 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 3,33 - 3,19 (m, 2H), 3,10 - 2,66 (m, 3H), 2,50 - 2,31 (m, 3H), 2,34 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 1,84 (m, 1H).
В-153	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,72 - 6,59 (m, 1H), 4,57 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,75 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,39 - 3,22 (m, 3H), 3,11 - 2,67 (m, 3H), 2,49 - 2,30 (m, 3H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 2,20 - 1,84 (m, 8H).
В-154	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,57 - 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,70 - 6,58 (m, 1H), 4,60 - 4,43 (m, 2H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 4,00 - 2,48 (m, 12H), 2,47 - 2,33 (m, 3H), 2,33 - 2,17 (m, 1H), 1,97 - 1,85 (m, 1H).
В-155	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,71 - 6,58 (m, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 4H), 4,15 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,34 - 3,18 (m, 4H), 3,09 - 2,65 (m, 3H), 2,49 - 2,30 (m, 6H), 2,32 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 1,86 (m, 2H).
В-156	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66 - 6,56 (m, 1H), 4,63 - 4,47 (m, 2H), 4,40 - 4,28 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 4,00 - 2,47 (m, 12H), 2,47 - 2,33 (m, 3H), 2,29 - 2,15 (m, 1H), 1,99 - 1,82 (m, 1H).

№	ЯМР
В-157	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,65 - 6,56 (m, 1H), 4,64 - 4,48 (m, 2H), 4,41 - 4,28 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,96 - 2,47 (m, 12H), 3,76 (s, 3H), 2,47 - 2,31 (m, 3H), 2,29 - 2,12 (m, 1H), 2,02 - 1,81 (m, 1H).
В-158	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,93 - 7,82 (m, 2H), 7,61 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 2,6$ Гц, 2H), 4,25 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,11 (d, $J = 2,1$ Гц, 6H), 4,06 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,57 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3,27 (dd, $J = 6,2, 3,8$ Гц, 2H), 3,07 (t, $J = 12,2$ Гц, 1H), 2,71 (dd, $J = 13,7, 6,3$ Гц, 1H), 2,57 - 2,31 (m, 4H), 2,21 (d, $J = 13,5$ Гц, 2H), 2,02 - 1,76 (m, 3H).
В-159	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,93 - 7,81 (m, 2H), 7,61 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,42 - 4,22 (m, 7H), 4,11 (s, 6H), 4,05 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,72 (d, $J = 14,1$ Гц, 1H), 2,50 - 2,29 (m, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 1H).
В-160	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,90 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,61 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 6,3$ Гц, 2H), 7,47 - 7,30 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,42 - 4,15 (m, 8H), 4,11 (d, $J = 3,1$ Гц, 6H), 4,06 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,90 - 3,52 (m, 3H), 3,44 - 3,34 (m, 4H), 3,27 (dd, $J = 6,2, 3,9$ Гц, 3H), 2,62 - 2,14 (m, 6H), 2,01 - 1,83 (m, 1H).
В-161	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,90 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,61 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,37 (dd, $J = 12,9, 3,1$ Гц, 4H), 4,11 (d, $J = 3,8$ Гц, 6H), 4,06 (q, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,89 (dd, $J = 29,5, 8,1$ Гц, 3H), 3,64 (dd, $J = 36,6, 9,4$ Гц, 2H), 3,36 (d, $J = 6,4$ Гц, 4H), 3,27 (dd, $J = 6,2, 3,9$ Гц, 3H), 3,07 - 2,65 (m, 3H), 2,62 - 2,15 (m, 6H), 2,02 - 1,84 (m, 1H).
В-162	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (dd, $J = 14,5, 7,0$ Гц, 2H), 7,61 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 4H), 4,11 (d, $J = 1,3$ Гц, 6H), 4,05 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,88 - 3,49 (m, 2H), 3,36 (s, 4H), 3,27 (dd, $J = 6,2, 3,5$ Гц, 3H), 3,20 (d, $J = 15,9$ Гц, 1H), 3,08 - 2,65 (m, 2H), 2,55 - 2,13 (m, 5H), 2,00 - 1,85 (m, 1H).
В-163	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,90 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,61 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 4H), 4,11 (d, $J = 4,6$ Гц, 6H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,27 (dd, $J = 6,2, 3,9$ Гц, 3H), 3,07 - 2,89 (m, 1H), 2,89 - 2,65 (m, 2H), 2,55 - 2,16 (m, 5H), 2,10 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H), 2,01 - 1,85 (m, 1H).

№	ЯМР
B-164	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (dd, J = 7,8, 3,5 Гц, 2H), 7,61 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,47 – 7,31 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,43 – 4,28 (m, 4H), 4,11 (d, J = 5,1 Гц, 6H), 4,06 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,73 – 3,52 (m, 2H), 3,36 (d, J = 10,5 Гц, 4H), 3,27 (dd, J = 6,2, 4,0 Гц, 3H), 3,10 – 2,66 (m, 2H), 2,57 – 2,31 (m, 3H), 2,23 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 1H).
B-165	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,70 (s, 2H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,46 (tt, J = 15,1, 8,0 Гц, 6H), 7,35 (t, J = 7,3 Гц, 5H), 7,25 (dd, J = 7,6, 1,1 Гц, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,17 (s, 2H), 4,42 (s, 3H), 4,40 - 4,28 (m, 6H), 4,08 (d, J = 11,7 Гц, 13H), 3,81 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,33 (s, 5H), 3,30 - 3,19 (m, 7H), 3,02 (s, 1H), 2,93 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 2,86 (s, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,49 - 2,32 (m, 2H), 2,24 - 2,14 (m, 3H), 2,00 - 1,86 (m, 3H), 1,39 (s, 1H), 1,25 (d, J = 6,3 Гц, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -63,10 (d, J = 14,5 Гц), -77.
B-166	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,98 – 7,80 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,55 – 7,40 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 7,10 – 6,93 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,53 – 4,27 (m, 2H), 4,21 – 4,01 (m, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,59 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,29 – 3,15 (m, 1H), 3,10 – 2,54 (m, 3H), 2,54 – 2,28 (m, 2H), 2,19 (ddt, J = 13,3, 8,9, 5,0 Гц, 1H), 2,09 – 1,75 (m, 4H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,60.
B-167	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 21,8 Гц, 2H), 7,40 – 7,20 (m, 3H), 7,07 – 6,92 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,44 – 4,27 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,05 – 3,87 (m, 3H), 3,80 – 3,49 (m, 3H), 3,45 (s, 1H), 3,28 – 3,13 (m, 2H), 3,04 – 2,51 (m, 4H), 2,51 – 2,32 (m, 3H), 2,31 – 2,11 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,94 – 1,75 (m, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,56.
B-168	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 11,2, 7,5 Гц, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 17,3 Гц, 10H), 4,17 (s, 5H), 4,09 (s, 3H), 3,07 - 2,64 (m, 3H), 2,26 - 2,11 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,71 - 1,57 (m, 2H), 1,55 - 1,41 (m, 2H).
B-169	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 11,2, 7,4 Гц, 2H), 7,45 – 7,29 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,48 (d, J = 15,4 Гц, 4H), 4,32 (d, J = 9,7 Гц, 4H), 4,17 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,28 – 2,10 (m, 1H), 1,64 (t, J = 4,1 Гц, 2H), 1,56 – 1,40 (m, 2H).

№	ЯМР
В-170	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 11,9, 7,4 Гц, 2H), 7,46 – 7,29 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,47 – 4,29 (m, 6H), 4,17 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 2,81 (d, J = 67,5 Гц, 2H), 2,50 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 2H), 2,19 (ddd, J = 13,6, 9,1, 4,5 Гц, 1H), 1,64 (t, J = 4,1 Гц, 2H), 1,56 – 1,41 (m, 2H).
В-171	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 11,1, 7,4 Гц, 2H), 7,46 - 7,29 (m, 3H), 7,25 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 28,7 Гц, 4H), 4,19 (d, J = 14,5 Гц, 5H), 4,10 (d, J = 13,3 Гц, 5H), 3,07 - 2,63 (m, 2H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 1,68 - 1,60 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,51 - 1,44 (m, 2H).
В-172	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,93 - 7,84 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 7,47 - 7,31 (m, 3H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,65 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,28 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 4,11 (d, J = 3,5 Гц, 6H), 4,09 - 4,03 (m, 1H), 3,48 (d, J = 20,2 Гц, 1H), 3,27 (dd, J = 6,2, 3,7 Гц, 2H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 2,71 (dd, J = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 2,49 - 2,31 (m, 4H), 2,31 - 2,12 (m, 3H), 2,01 - 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,70 (m, 2H).
В-173	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,94 - 7,87 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,57 - 7,30 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 4H), 4,22 - 4,02 (m, 7H), 3,97 (s, 2H), 3,30 - 3,13 (m, 2H), 3,10 - 2,63 (m, 4H), 2,52 - 1,88 (m, 7H).
В-174	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,91 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,46 - 4,30 (m, 3H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,19 - 3,98 (m, 7H), 3,60 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 3,16 - 2,68 (m, 2H), 2,50 - 1,81 (m, 11H), 1,62 (s, 1H).
В-175	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,33 (m, 5H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,11 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,45 - 4,18 (m, 5H), 4,17 - 4,03 (m, 7H), 3,68 (dd, J = 10,2, 3,9 Гц, 1H), 3,31 - 3,18 (m, 2H), 3,18 - 1,83 (m, 12H).
В-176	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,55 - 7,33 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 3H), 4,13 (m, J = 0,8 Гц, 7H), 3,50 (dt, J = 3,3, 1,6 Гц, 1H), 3,29 - 3,12 (m, 2H), 3,08 - 1,73 (m, 19H).
В-177	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,92 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,62 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,57 - 7,32 (m, 5H), 7,32 - 7,23 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,45 - 4,27 (m, 4H), 4,19 - 4,01 (m, 6H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 3,29 - 3,14 (m, 2H), 3,07 - 1,81 (m, 19H).

№	ЯМР
В-178	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,32 (m, 5H), 7,28 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,18 - 4,04 (m, 8H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 3,32 - 3,17 (m, 2H), 3,17 - 1,83 (m, 12H), 1,69 (t, J = 14,1 Гц, 1H), 1,31 (s, 3H).
В-179	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (s, 1H), 7,60 - 7,30 (m, 5H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 9,9, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,12-3,98 (m, 6H), 3,39 - 3,34 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 2H), 3,12 - 1,85 (m, 8H), 1,44 (t, J = 7,2 Гц, 3H).
В-180	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,98 - 7,83 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,31 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,62 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 4,46 - 4,30 (m, 3H), 4,21-4,01 (m, 7H), 3,76 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,69-3,56 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 3,14 - 1,81 (m, 12H), 1,05 (d, J = 6,6 Гц, 3H).
В-181	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,02 - 7,82 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,57 - 7,29 (m, 5H), 7,28 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 2H), 4,37 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,20 - 4,00 (m, 7H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,52-3,40 (m, 1H), 3,30-3,22(m, 2H), 3,19 - 1,66 (m, 17H).
В-182	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,97 - 7,80 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,30 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,42 - 4,21 (m, 4H), 4,17-4,02 (m, 7H), 3,98 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 3,87 (dd, J = 12,6, 6,9 Гц, 1H), 3,33-3,22 (m, 2H), 3,19 - 1,77 (m, 11H), 1,27 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).
В-183	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,98 - 7,81 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,59 - 7,31 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,49 - 4,25 (m, 4H), 4,16-4,03 (m, 7H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,55 - 3,39 (m, 1H), 3,31-3,21 (m, 2H), 3,11 - 1,81 (m, 11H), 1,40 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).
В-184	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,99 - 7,86 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,56 - 7,31 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,62 - 3,92 (m, 11H), 3,65 - 3,44 (m, 1H), 3,31-3,20 (m, 2H), 3,11 - 1,75 (m, 16H).
В-185	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,57 - 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,47 - 4,29 (m, 4H), 4,13 (d, J = 2,0 Гц, 7H), 3,71 (dd, J = 10,8, 6,4 Гц, 1H), 3,32-3,23 (m, 2H), 3,13 - 1,80 (m, 13H), 1,17 (d, J = 6,2 Гц, 3H).
В-186	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,98 - 7,85 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,32 (m, 5H), 7,28 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 23,5, 13,4 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,26 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 4,19 - 4,00 (m, 7H), 3,97 - 1,73 (m, 16H), 3,29 (dd, J = 6,2, 3,8 Гц, 2H), 1,20 - 0,99 (m, 3H).

№	ЯМР
B-187	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,12 (s, 1H), 7,57 - 7,31 (m, 5H), 7,26 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 9,9, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,44 (d, J = 8,1 Гц, 4H), 4,23-4,01 (m, 10H), 3,32 - 3,26 (m, 2H), 3,11-1,89 (m, 10H).
B-188	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,19 (m, 6H), 6,74 (s, 1H), 4,43 (d, J = 8,0 Гц, 4H), 4,21 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,13 - 4,01 (m, 1H), 3,95-1,82 (m, 17H).
B-189	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,07 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,18 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,12 - 4,02 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 2H), 3,11 - 1,84 (m, 8H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,52 - 1,40 (m, 2H).
B-190	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,19 (m, 6H), 6,74 (s, 1H), 4,55 - 4,33 (m, 4H), 4,20 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,65 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,30-3,26(m, 2H), 3,15 - 1,72 (m, 17H).
B-191	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,16 (m, 6H), 6,73 (s, 1H), 4,49-4,36 (m, 4H), 4,20 (s, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,12 - 3,99 (m, 1H), 4,02- 1,85 (m, 17H).
B-192	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,08 (s, 1H), 7,59 - 7,30 (m, 5H), 7,26 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,17 - 6,95 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,15 - 3,94 (m, 4H), 3,32 - 3,24 (m, 2H), 3,11 - 1,81 (m, 10H), 1,55 (s, 6H).
B-193	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,07 (s, 1H), 7,57 - 7,30 (m, 4H), 7,25 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 9,9, 1,4 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,14-3,96(m, 4H), 3,31-3,23 (m, 2H), 3,15 - 1,78 (m, 8H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,55 - 1,39 (m, 2H).
B-194	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (s, 1H), 7,58 - 7,32 (m, 5H), 7,26 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,55-4,38 (m, 4H), 4,20 (s, 3H), 4,14-3,99 (m, 4H), 3,65 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 3,30-3,22(m, 2H), 3,18 - 1,72 (m, 17H).
B-195	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (s, 1H), 7,58 - 7,31 (m, 4H), 7,26 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 9,9, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,50-4,39 (m, 4H), 4,21 (s, 3H), 4,17 - 3,97 (m, 4H), 3,97- 1,83 (m, 17H).
B-196	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,08 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,31 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,37 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,17 - 4,05 (m, 4H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 3,13 - 1,83 (m, 10H), 1,56 (s, 6H).

№	ЯМР
В-197	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58 - 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,37 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,17 - 3,99 (m, 7H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 3,13 - 1,83 (m, 10H), 1,55 (s, 6H).
В-198	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,10 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,57 - 7,33 (m, 5H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 4H), 4,20 (s, 3H), 4,13 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,51 - 2,32 (m, 4H), 2,21 (dt, J = 13,7, 4,7 Гц, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,38 (s, 1H).
В-199	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,10 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 - 7,32 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,46 - 4,28 (m, 4H), 4,20 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,12 - 3,97 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 14,5, 7,8 Гц, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,52 - 2,32 (m, 3H), 2,22 (dq, J = 13,7, 5,5, 4,6 Гц, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,75 - 1,70 (m, 1H), 1,44 - 1,30 (m, 1H).
В-200	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,56 - 7,44 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 12,5, 5,7 Гц, 3H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,49 (dq, J = 9,2, 4,2 Гц, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 4H), 4,13 (s, 4H), 3,86 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,72 (d, J = 38,1 Гц, 2H), 2,51 - 2,34 (m, 3H), 2,25 (s, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 0,95 - 0,87 (m, 4H).
В-201	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 3H), 7,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,47 (tt, J = 6,1, 3,2 Гц, 1H), 4,43 - 4,27 (m, 4H), 4,13 (s, 3H), 4,08 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,54 - 2,32 (m, 3H), 2,25 (s, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 1H), 1,69 - 1,56 (m, 2H), 1,46 (t, J = 4,0 Гц, 2H), 0,99 - 0,84 (m, 3H).
В-202	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,57 - 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 5H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,97 - 3,40 (m, 3H), 3,29 - 3,12 (m, 2H), 3,10 - 2,70 (m, 2H), 2,43 - 2,13 (m, 3H), 1,50 (m, 4H).
В-203	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,58 - 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,57 - 4,29 (m, 5H), 4,19 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,32 - 3,14 (m, 2H), 3,15 - 2,65 (m, 4H), 2,57 - 2,16 (m, 3H), 2,17 - 1,75 (m, 7H).

№	ЯМР
B-204	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,58 – 7,30 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,43 – 4,30 (m, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,10 – 3,93 (m, 1H), 3,31 – 3,15 (m, 2H), 2,72 (d, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,42 – 2,10 (m, 3H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,56 – 1,43 (m, 2H).
B-205	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,44 (dt, 5H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,18 (d, 5H), 4,12 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,19 – 2,70 (m, 2H), 2,54 – 2,42 (m, 2H), 2,30 – 2,17 (m, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).
B-206	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,56 – 7,31 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,28 (d, 4H), 4,19 (s, 4H), 4,11 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,10 – 2,70 (m, 2H), 2,37 – 2,15 (m, 3H), 1,99 – 1,86 (m, 2H), 1,40 (d, 1H), 1,35 (s, 3H).
B-207	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,56 – 7,31 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,20 (d, 2H), 3,11 – 2,71 (m, 3H), 2,38 – 2,14 (m, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 2H), 1,69 – 1,61 (m, 2H), 1,50 (q, 2H), 1,35 (s, 3H).
B-208	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 – 7,33 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 4,11 (s, 3H), 3,21 (d, 2H), 3,08 – 2,62 (m, 4H), 2,37 – 2,14 (m, 4H), 2,00 – 1,85 (m, 2H), 1,50 (s, 4H), 1,35 (s, 3H).
B-209	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,25 – 4,16 (m, 4H), 4,11 (s, 4H), 3,66 (d, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,26 – 3,13 (m, 3H), 3,12 – 2,65 (m, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,37 – 1,78 (m, 10H), 1,35 (s, 3H).
B-210	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,12 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,58 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,19 (m, 6H), 4,12 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,68 (s, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,34 – 2,16 (m, 3H), 1,42 (s, 3H).
B-211	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 – 7,31 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,34 – 4,23 (m, 2H), 4,19 (d, 5H), 4,11 (s, 3H), 4,04 – 3,93 (m, 2H), 2,68 (s, 4H), 2,49 – 2,36 (m, 2H), 2,33 – 1,94 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,09 (t, 3H).
B-212	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,38 – 4,24 (m, 2H), 4,19 (d, 5H), 4,12 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 2,68 (s, 4H), 2,48 – 2,15 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,08 (d, 3H).

№	ЯМР
В-213	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,19 (d, 6H), 4,11 (s, 3H), 3,98 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,22 – 2,50 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,24 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).
В-214	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,06 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,58 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,19 (d, 5H), 4,11 (s, 3H), 3,96 (d, 3H), 3,15 – 2,65 (m, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,33 – 2,15 (m, 3H), 1,41 (s, 3H).
В-215	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,06 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,68 – 7,31 (m, 6H), 7,27 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,19 (d, 5H), 4,16 – 3,93 (m, 6H), 2,77 (d, 2H), 2,43 (m, 3H), 2,34 – 2,15 (m, 2H), 1,65 (d, 3H), 1,42 (d, 3H).
В-216	ЯМР отсутствует, плохое разрешение
В-217	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,12 (s, 2H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,38 (t, J = 11,1 Гц, 3H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 9,5, 2,5 Гц, 2H), 6,68 (s, 2H), 4,44 – 4,28 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,64 – 3,58 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,30 – 3,19 (m, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 2H), 2,23 (dt, J = 13,1, 6,0 Гц, 2H), 2,00 – 1,86 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -63,89, -77,69, -118,78
В-218	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,54 – 7,30 (m, 4H), 7,25 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,12 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,34 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,09 (d, J = 11,3 Гц, 5H), 3,98 – 3,84 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,30 – 3,19 (m, 3H), 3,06 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,18 (tt, J = 13,4, 5,9 Гц, 3H), 2,00 – 1,85 (m, 4H), 1,46 (d, J = 12,2 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -63,10 (d, J = 15,1 Гц), -77,54
В-219	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 22,4, 7,5 Гц, 3H), 7,35 (dd, J = 15,0, 7,6 Гц, 3H), 7,25 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,34 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 4,20 (s, 2H), 4,08 (d, J = 19,8 Гц, 5H), 3,92 (s, 1H), 3,30 – 3,19 (m, 5H), 2,99 (s, 1H), 2,86 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 4H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,65 (s, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -62,93, -62,98, -77,51.
В-220	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 24,6, 7,6 Гц, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,34 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,08 (d, J = 18,5 Гц, 5H), 3,63 (s, 3H), 3,30 – 3,19 (m, 4H), 2,68 (s, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,18 (dd, J = 8,8, 4,6 Гц, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,65 – 1,56 (m, 2H), 1,47 – 1,38 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -62,98, -63,03, -77,62.

№	ЯМР
В-221	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 22,0, 7,6 Гц, 2H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,34 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,14 – 4,00 (m, 5H), 3,30 – 3,19 (m, 3H), 3,10 (s, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,67 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,32 (s, 4H), 1,25 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 0,09 (s, 0H).</p>
В-222	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,98 – 7,84 (m, 1H), 7,73 – 7,53 (m, 2H), 7,53 – 7,31 (m, 3H), 7,25 (dd, J = 7,4, 1,0 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,47 – 4,21 (m, 3H), 4,14 – 4,00 (m, 4H), 3,31 – 3,15 (m, 7H), 3,01 (dd, J = 12,8, 9,8 Гц, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,56 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 2,51 – 2,31 (m, 2H), 2,17 (dq, J = 13,6, 6,6 Гц, 1H), 2,02 – 1,79 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,2 Гц, 1H).</p>
В-223	<p>¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -63,01 (d, J = 17,7 Гц), -77,61, ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -62,98, -63,03, -77,72.</p>
В-225	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 11,8, 7,3 Гц, 2H), 7,34 (dd, J = 17,2, 7,6 Гц, 2H), 7,23 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,32 (d, J = 3,1 Гц, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,27 – 3,19 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,94 – 1,88 (m, 1H), 1,69 – 1,63 (m, 1H), 1,47 – 1,40 (m, 3H), 1,28 (s, 1H), 1,26 – 1,19 (m, 2H).</p>
В-226	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 15,4, 7,6 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 3H), 4,13 (d, J = 3,5 Гц, 5H), 3,50 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 3,31 – 3,10 (m, 5H), 3,05 – 2,75 (d, 5H), 2,51 – 2,32 (m, 4H), 2,28 – 1,63 (m, 11H).</p>
В-227	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 15,4, 7,6 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 3H), 4,16 (d, J = 3,5 Гц, 5H), 3,50 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 3,31 – 3,10 (m, 4H), 3,05 – 2,75 (d, 4H), 2,51 – 2,32 (m, 4H), 2,28 – 1,63 (m, 11H).</p>
В-228	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 15,4, 7,6 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,42 – 4,30 (m, 3H), 4,13 (d, J = 3,4 Гц, 5H), 3,50 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 3,31 – 3,10 (m, 4H), 3,05 – 2,75 (d, 4H), 2,50 – 2,32 (m, 4H), 2,30 – 1,60 (m, 11H).</p>

№	ЯМР
В-229	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J = 11,8, 7,3$ Гц, 2H), 7,34 (dd, $J = 17,2, 7,6$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,31 (d, $J = 3,1$ Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,27 – 3,20 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,69 – 1,60 (m, 2H), 1,47 – 1,39 (m, 4H), 1,28 (s, 1H), 1,26 – 1,15 (m, 2H).
В-230	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,04 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J = 11,8, 7,3$ Гц, 2H), 7,34 (dd, $J = 17,2, 7,6$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,31 (d, $J = 3,1$ Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,27 – 3,20 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,48 – 2,36 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,73 – 1,70 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 4H), 1,28 (s, 1H), 1,26 – 1,15 (m, 2H).
В-231	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 15,4, 7,6$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 3H), 4,13 (d, $J = 3,5$ Гц, 5H), 3,50 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 3,29 (d, $J = 2,4$ Гц, 3H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 3,01 (d, $J = 14,4$ Гц, 2H), 2,78 (d, $J = 34,1$ Гц, 3H), 2,51 – 2,32 (m, 4H), 2,28 – 1,63 (m, 11H).
В-232	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 15,4, 7,5$ Гц, 2H), 7,28 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 3H), 4,13 (d, $J = 3,5$ Гц, 5H), 3,50 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 3,29 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 14,4$ Гц, 2H), 2,78 (d, $J = 34,1$ Гц, 2H), 2,51 – 2,32 (m, 4H), 2,29 – 1,63 (m, 11H).
В-233	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 7,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 15,4, 7,5$ Гц, 2H), 7,27 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 3H), 4,13 (d, $J = 3,5$ Гц, 5H), 3,50 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 3,29 (d, $J = 2,2$ Гц, 2H), 3,18 – 3,11 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 14,1$ Гц, 2H), 2,77 (d, $J = 34,1$ Гц, 2H), 2,51 – 2,31 (m, 4H), 2,30 – 1,61 (m, 11H).
В-234	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J = 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,49 (t, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,35 (dd, $J = 13,6, 7,4$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,32 (d, $J = 13,7$ Гц, 4H), 4,12 (d, $J = 13,1$ Гц, 6H), 3,67 – 3,56 (m, 2H), 3,26 (dd, $J = 6,2, 3,5$ Гц, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,45 – 2,29 (m, 3H), 2,26 – 2,07 (m, 3H), 1,97 – 1,78 (m, 3H), 0,84 – 0,72 (m, 2H).
В-235	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J = 11,8, 7,3$ Гц, 2H), 7,34 (dd, $J = 17,2, 7,6$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,32 (d, $J = 3,1$ Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,27 – 3,20 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,69 – 1,60 (m, 3H), 1,47 – 1,39 (m, 5H), 1,28 (s, 1H), 1,26 – 1,15 (m, 2H).

№	ЯМР
В-236	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 11,8, 7,3 Гц, 2H), 7,34 (dd, J = 17,2, 7,6 Гц, 2H), 7,24 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,32 (d, J = 3,1 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,10 (s, 4H), 3,27 – 3,20 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,49 – 2,34 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,69 – 1,60 (m, 3H), 1,47 – 1,39 (m, 5H), 1,28 (s, 1H), 1,26 – 1,15 (m, 2H).
В-237	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 12,0, 7,4 Гц, 2H), 7,36 (h, J = 8,4, 7,6 Гц, 3H), 7,22 (dd, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 4,34 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,48 (d, J = 69,8 Гц, 3H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 3,04 – 2,67 (m, 4H), 2,48 – 2,31 (m, 4H), 2,18 (d, J = 15,1 Гц, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,02 – 1,85 (m, 2H), 1,73 (s, 3H).
В-238	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 2H), 7,54 – 7,44 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 20,4, 7,5 Гц, 3H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 1H), 4,34 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 3,04 – 2,67 (m, 4H), 2,65 (s, 1H), 2,50 – 2,29 (m, 3H), 2,17 (d, J = 9,9 Гц, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,03 – 1,84 (m, 3H), 1,72 (s, 3H).
В-239	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,34 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,26 (dd, J = 6,2, 3,9 Гц, 1H), 3,00 – 2,68 (m, 3H), 2,65 (s, 2H), 2,49 – 2,30 (m, 3H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 2,12 – 2,06 (m, 3H), 1,98 – 1,87 (m, 1H).
В-240	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,44 – 7,27 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 7,5, 1,2 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,34 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 4,22 (d, J = 3,5 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,09 – 4,02 (m, 4H), 3,94 – 3,85 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 6,2, 4,2 Гц, 2H), 3,01 – 2,65 (m, 4H), 2,49 – 2,33 (m, 3H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 2,10 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,62 (s, 3H).
В-241	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,35 (tt, J = 15,1, 8,2 Гц, 3H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,34 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,19 (d, J = 1,5 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,00 (q, J = 7,2 Гц, 1H), 3,26 (dd, J = 6,2, 4,0 Гц, 2H), 3,01 – 2,65 (m, 4H), 2,49 – 2,32 (m, 3H), 2,16 (t, J = 11,0 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,61 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

№	ЯМР
В-242	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (q, J = 6,9, 6,3 Гц, 2H), 7,35 (tt, J = 15,1, 8,1 Гц, 3H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,34 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,01 (q, J = 7,3 Гц, 1H), 3,26 (dd, J = 6,2, 4,0 Гц, 2H), 3,03 – 2,66 (m, 4H), 2,49 – 2,31 (m, 3H), 2,17 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 2,13 – 2,07 (m, 3H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,61 (d, J = 7,2 Гц, 3H).</p>
В-243	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,48 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 2,89 (d, J = 48,1 Гц, 3H), 2,70 (dd, J = 13,3, 6,0 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,49 – 2,33 (m, 4H), 2,15 (s, 1H), 2,11 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 1,99 – 1,87 (m, 2H), 1,67 (s, 6H).</p>
В-244	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,57 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (q, J = 9,3, 8,6 Гц, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,39 (d, J = 2,5 Гц, 4H), 4,08 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 2,87 (dd, J = 38,5, 17,3 Гц, 2H), 2,76 – 2,62 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,48 – 2,31 (m, 4H), 2,16 (dd, J = 13,6, 6,3 Гц, 1H), 2,09 (d, J = 1,4 Гц, 3H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 1,66 – 1,54 (m, 2H), 1,50 – 1,36 (m, 2H).</p>
В-245	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (q, J = 6,8, 5,9 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,31 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 7,2, 0,9 Гц, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,34 (d, J = 2,7 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 6,2, 3,9 Гц, 2H), 2,70 (dd, J = 13,2, 6,0 Гц, 2H), 2,48 – 2,35 (m, 4H), 2,15 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,67 (s, 6H).</p>
В-246	<p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 7,37 (t, J = 9,4 Гц, 2H), 7,31 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 7,5, 1,1 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,34 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 6,2, 4,0 Гц, 2H), 2,99 – 2,66 (m, 4H), 2,48 – 2,33 (m, 3H), 2,17 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,63 – 1,55 (m, 2H), 1,49 – 1,37 (m, 2H).</p>
В-247	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 8,86 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,66 – 7,43 (m, 4H), 7,40 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,33 – 7,26 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,76 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,36 (d, J = 13,4 Гц, 4H).</p>

№	ЯМР
В-248	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,12 – 8,04 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 – 7,31 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 6,79 – 6,66 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,12 (d, J = 5,8 Гц, 6H), 3,29 (m, 2H), 3,03 (d, 6H), 2,96 – 2,65 (m, 3H), 2,51 – 2,34 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H).
В-249	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,07 – 8,00 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,55 – 7,31 (m, 5H), 7,26 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,80 – 6,67 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,20 (d, 5H), 4,12 (s, 4H), 3,93 (q, 1H), 3,29 (dd, 2H), 3,15 – 2,84 (m, 1H), 2,83 – 2,66 (m, 5H), 2,52 – 2,32 (m, 3H), 2,21 (dd, 1H), 2,03 – 1,87 (m, 1H), 1,56 (d, 3H).
В-250	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,06 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 – 7,32 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,11 (s, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,14 – 2,66 (m, 6H), 2,52 – 2,34 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 1H).
В-251	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,06 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,57 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,20 (d, 4H), 4,12 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,19 – 2,66 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,32 – 2,14 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,12 (m, 2H).
В-252	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,21 (d, 5H), 4,11 (s, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 3,10 – 2,65 (m, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,35 (s, 6H).
В-253	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,09 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,79 – 6,66 (m, 1H), 4,39 – 4,23 (m, 2H), 4,20 (s, 5H), 4,11 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,18 – 2,64 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,32 – 2,14 (m, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,41 (s, 3H).
В-254	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,20 (s, 5H), 4,12 (s, 3H), 3,98 (t, 1H), 3,19 – 2,67 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 2,32 – 2,16 (m, 3H), 1,41 (s, 3H).
В-255	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,57 – 7,31 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,40 – 4,23 (m, 2H), 4,19 (d, 6H), 4,12 (d, 3H), 4,04 – 3,91 (m, 1H), 3,39 (d, 1H), 3,17 – 2,67 (m, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,32 – 2,12 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,34 – 1,17 (m, 1H), 0,94 – 0,81 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,70 – 0,60 (m, 1H).
В-256	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,56 – 7,34 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,33 (m, 2H), 4,19 (d, 5H), 4,12 (s, 3H), 4,03 – 3,87 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,21 – 2,63 (m, 3H), 2,42 (m, 2H), 2,32 – 2,13 (m, 3H), 1,41 (s, 3H).

№	ЯМР
B-257	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 – 7,33 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,53 – 4,31 (m, 4H), 4,19 (s, 4H), 4,12 (d, 4H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 2,91 (d, 3H), 2,76 (d, 1H), 2,53 – 2,33 (m, 3H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 2,03 – 1,87 (m, 1H), 1,70 (d, 3H).
B-258	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,56 – 7,32 (m, 5H), 7,30 – 7,21 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,37 (d, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,11 (s, 5H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,93 – 2,69 (m, 2H), 2,53 – 2,34 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,04 – 1,88 (m, 1H).
B-259	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 7,92 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,46 – 7,26 (m, 4H), 7,21 (d, 1H), 5,88 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,48 – 4,19 (m, 5H), 4,13 (s, 4H), 3,98 (s, 3H), 3,58 – 3,41 (m, 4H), 3,29 (m, 1H), 2,84 (d, 2H), 2,68 (s, 5H), 2,53 – 2,34 (m, 3H), 2,15 (s, 1H), 2,04 – 1,87 (m, 1H).
B-260	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,08 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58 – 7,31 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,54 – 4,35 (m, 3H), 4,19 (s, 4H), 4,14 – 4,02 (m, 5H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 3,13 – 2,66 (m, 2H), 2,53 – 2,34 (m, 3H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 2,03 – 1,86 (m, 1H), 1,55 (s, 3H).
B-261	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,55 – 7,31 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 6,77 – 6,64 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,19 (d, 5H), 4,12 (s, 4H), 3,37 – 3,23 (m, 4H), 3,18 (d, 2H), 3,07 – 2,65 (m, 3H), 2,53 – 2,14 (m, 6H), 2,01 – 1,88 (m, 3H), 1,35 (s, 3H).
B-262	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,13 – 8,03 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,56 – 7,31 (m, 5H), 7,26 (d, 1H), 6,79 – 6,62 (m, 1H), 4,46 – 4,32 (m, 3H), 4,20 (d, 5H), 4,12 (s, 4H), 3,29 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,11 – 2,60 (m, 4H), 2,51 – 2,32 (m, 3H), 2,30 – 2,14 (m, 5H), 2,02 – 1,87 (m, 1H).
B-263	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,13 (d, 6H), 3,96 (t, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 3,11 – 2,65 (m, 3H), 2,42 (m, 4H), 2,32 – 2,14 (m, 3H), 2,03 – 1,85 (m, 1H), 1,41 (s, 3H).
B-264	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,08 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,43 – 4,26 (m, 4H), 4,23 (t, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,12 (s, 4H), 4,01 – 3,89 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,13 – 2,66 (m, 2H), 2,52 – 2,33 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 1H).
B-265	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 – 7,31 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,20 (d, 5H), 4,12 (s, 4H), 3,98 (q, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 2,76 (d, 2H), 2,52 – 2,34 (m, 3H), 2,29 – 2,13 (m, 1H), 2,03 – 1,88 (m, 1H), 1,60 (d, 3H).

№	ЯМР
B-266	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,42 – 4,32 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,12 (s, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,13 – 2,67 (m, 3H), 2,52 – 2,32 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 1H).
B-267	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,08 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 4,12 (s, 3H), 3,31 – 3,22 (m, 2H), 3,15 – 2,66 (m, 5H), 2,52 – 2,34 (m, 2H), 2,29 – 2,14 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 1H).
B-268	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,06 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,42 – 4,24 (m, 4H), 4,18 (s, 3H), 4,12 (s, 4H), 3,42 (d, 1H), 3,29 (dd, 2H), 2,71 (d, 1H), 2,52 – 2,34 (m, 3H), 2,29 – 2,15 (m, 1H), 2,04 – 1,87 (m, 1H), 1,34 – 1,19 (m, 2H), 0,93 – 0,60 (m, 3H).
B-269	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,12 (s, 4H), 4,02 (d, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,13 – 2,66 (m, 2H), 2,52 – 2,35 (m, 4H), 2,31 – 1,87 (m, 3H), 1,32 (s, 1H), 1,10 (m, 3H).
B-270	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,41 – 4,22 (m, 4H), 4,18 (m, 4H), 4,12 (s, 4H), 3,91 (d, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 1H), 2,71 (d, , 3H), 2,53 – 2,32 (m, 4H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,32 (s, 1H), 1,19 (d, 3H), 1,08 (d, 3H).
B-271	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 – 7,33 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,13 (s, 4H), 3,29 (m, 2H), 3,17 – 2,70 (m, 3H), 2,68 (s, 1H), 2,53 – 2,33 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,06 – 1,89 (m, 1H), 1,65 (d, 3H).
B-272	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,58 – 7,33 (m, 5H), 7,27 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,13 (m, 4H), 3,96 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,15 – 2,69 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,53 – 2,35 (m, 3H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 2,01 – 1,89 (m, 1H).

Биологический пример 1:

Биохимический анализ межбелкового взаимодействия PD-1/PD-L1 и CTLA/CD80

Соединения тестировали в биохимических анализах межбелкового взаимодействия, чтобы
 5 определить, способны ли они специфически блокировать взаимодействие между внеклеточными доменами PD-1/PD-L1 или CTLA/CD80. Связывание белковых пар измеряют с использованием платформы Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA) на основе гранул. Связывание каждой пары белков приводит к близости донорных и акцепторных гранул, что

- приводит к увеличению сигнала в ALPHA. Нарушение межбелкового взаимодействия с тестируемым соединением приводит к снижению сигнала в ALPHA. Анализы проводят в 25 мМ HEPES (pH 7,4), 150 мМ NaCl, 3,4 мМ EDTA, 0,005% Tween 20 и 0,01% BSA. Конечная концентрация белка в анализах составляла 0,3 нМ (PD-L1 с His-меткой), 2,5 нМ
- 5 (биотинилированный Fc-PD-1), 1 нМ (CTLA4 с His-меткой) и 1 нМ (биотинилированный CD80). По истечении времени реакции в анализе, равного 60 минутам, при 25 °С измеряли связывание с добавлением 20 мкг/мл акцепторных гранул для анализа ALPHA (покрытых анти-His) и 20 мкг/мл донорных гранул для анализа ALPHA (покрытых стрептавидином). Значения IC₅₀ рассчитывали на основании аппроксимации кривых доза-ответ четырехпараметрическим уравнением.
- 10 Репрезентативные данные приведены ниже в таблице 3А и таблице 3В. Все показания IC₅₀, равные 0,064 нМ, равны или меньше 0,064 нМ.

Таблица 3А

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
A-1	0,064
A-2	0,064
A-3	0,064
A-4	0,064
A-5	0,064
A-6	0,67
A-7	1,178
A-8	0,064
A-9	1,659
A-10	0,064
A-11	0,064
A-12	0,064
A-13	0,065
A-14	0,064
A-15	0,064
A-16	0,064
A-17	0,077
A-18	0,064
A-19	0,064
A-20	0,064
A-21	0,064
A-22	0,064
A-23	0,064
A-24	0,064
A-25	0,064
A-26	0,064
A-27	0,064
A-28	0,064
A-29	0,064
A-30	0,064
A-31	0,064
A-32	0,064
A-33	0,064
A-34	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
A-35	0,064
A-36	0,064
A-37	0,064
A-38	0,064
A-39	0,064
A-40	0,064
A-41	0,064
A-42	0,064
A-43	0,064
A-44	0,064
A-45	0,064
A-46	0,064
A-47	0,064
A-48	0,064
A-49	0,064
A-50	0,064
A-51	0,064
A-52	0,064
A-53	0,064
A-54	0,064
A-55	0,064
A-56	0,064
A-57	0,064
A-58	0,064
A-59	0,064
A-60	0,064
A-61	0,064
A-62	0,064
A-63	0,064
A-64	0,064
A-65	0,064
A-66	0,064
A-67	0,064
A-68	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
A-69	0,064
A-70	0,064
A-71	0,064
A-72	0,064
A-73	0,064
A-74	0,064
A-75	0,064
A-76	0,064
A-77	0,064
A-78	0,064
A-79	0,064
A-80	0,064
A-81	0,064
A-82	0,14
A-83	0,064
A-84	0,064
A-85	0,064
A-86	0,064
A-87	0,064
A-88	0,202
A-89	0,072
A-90	0,064
A-91	0,064
A-92	0,064
A-93	0,064
A-94	0,064
A-95	0,064
A-96	0,064
A-97	0,064
A-98	0,064
A-99	0,397
A-100	0,064
A-101	0,064
A-102	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
A-103	0,064
A-104	0,064
A-105	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
A-106	0,064
A-107	0,064
A-108	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
A-109	0,064

Таблица 3В

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
B-1	0,064
B-2	0,064
B-3	0,066
B-4	0,064
B-5	0,064
B-6	0,064
B-7	0,064
B-8	0,064
B-9	0,064
B-10	0,064
B-11	0,066
B-12	0,064
B-13	0,064
B-14	0,064
B-15	0,064
B-16	0,064
B-17	0,064
B-18	0,064
B-19	0,064
B-20	0,064
B-21	0,064
B-22	0,074
B-23	0,064
B-24	0,064
B-25	0,064
B-26	0,064
B-27	0,064
B-28	0,088

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
B-29	0,101
B-30	0,158
B-31	0,085
B-32	0,095
B-33	0,064
B-34	0,111
B-35	0,064
B-36	0,064
B-37	0,064
B-38	0,095
B-39	0,064
B-40	0,169
B-41	0,064
B-42	0,064
B-43	0,064
B-44	0,064
B-45	0,064
B-46	0,064
B-47	0,064
B-48	0,064
B-49	0,064
B-50	0,064
B-51	0,064
B-52	0,095
B-53	0,064
B-54	0,064
B-55	0,064
B-56	0,189

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
B-57	0,08
B-58	0,064
B-59	0,113
B-60	0,064
B-61	0,064
B-62	0,064
B-63	0,064
B-64	0,076
B-65	0,064
B-66	0,064
B-67	0,064
B-68	0,064
B-69	0,064
B-70	0,064
B-71	0,064
B-72	0,064
B-73	0,064
B-74	0,064
B-75	0,088
B-76	0,064
B-77	0,064
B-78	0,064
B-79	0,064
B-80	0,064
B-81	0,064
B-82	0,064
B-83	0,064
B-84	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
B-85	0,064
B-86	0,235
B-87	0,064
B-88	0,064
B-89	0,387
B-90	0,111
B-91	0,064
B-92	0,064
B-93	0,064
B-94	0,068
B-95	0,064
B-96	0,064
B-97	0,064
B-98	0,111
B-99	0,086
B-100	0,064
B-101	0,201
B-102	0,146
B-103	0,234
B-104	0,308
B-105	1,987
B-106	0,064
B-107	0,064
B-108	3,899
B-109	0,068
B-110	0,199
B-111	0,152
B-112	0,117
B-113	0,064
B-114	0,064
B-115	0,064
B-116	0,064
B-117	0,064
B-118	0,064
B-119	0,064
B-120	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
B-121	0,064
B-122	0,064
B-123	0,064
B-124	0,084
B-125	0,064
B-126	0,064
B-127	0,064
B-128	0,064
B-129	0,064
B-130	0,064
B-131	0,064
B-132	0,266
B-133	0,064
B-134	0,064
B-135	0,064
B-136	0,064
B-137	0,064
B-138	0,064
B-139	0,064
B-140	0,064
B-141	0,064
B-142	0,064
B-143	0,064
B-144	0,064
B-145	0,064
B-146	0,41
B-147	0,351
B-148	0,064
B-149	0,064
B-150	0,064
B-151	0,072
B-152	0,064
B-153	0,064
B-154	0,064
B-155	0,22
B-156	0,076

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
B-157	0,195
B-158	0,064
B-159	0,064
B-160	0,54
B-161	0,073
B-162	0,082
B-163	0,064
B-164	0,27
B-165	0,064
B-166	0,064
B-167	0,064
B-168	0,064
B-169	0,064
B-170	0,064
B-171	0,064
B-172	0,064
B-173	0,064
B-174	0,064
B-175	0,064
B-176	0,064
B-177	0,064
B-178	0,064
B-179	0,064
B-180	0,064
B-181	0,064
B-182	0,064
B-183	0,064
B-184	0,064
B-185	0,064
B-186	0,064
B-187	0,064
B-188	0,064
B-189	0,064
B-190	0,064
B-191	0,064
B-192	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
B-193	0,064
B-194	0,064
B-195	0,064
B-196	0,064
B-197	0,064
B-198	0,064
B-199	0,064
B-200	0,064
B-201	0,064
B-202	0,064
B-203	0,064
B-204	0,064
B-205	0,064
B-206	0,064
B-207	0,064
B-208	0,064
B-209	0,064
B-210	0,064
B-211	0,064
B-212	0,064
B-213	0,064
B-214	0,064
B-215	0,064
B-216	0,064
B-217	0,064
B-218	0,064
B-219	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
B-220	0,064
B-221	0,064
B-222	0,064
B-223	0,064
B-224	0,064
B-225	0,064
B-226	0,064
B-227	0,064
B-228	0,064
B-229	0,064
B-230	0,064
B-231	0,064
B-232	0,064
B-233	0,064
B-234	0,064
B-235	0,064
B-236	0,064
B-237	0,064
B-238	0,064
B-239	0,064
B-240	0,064
B-241	0,064
B-242	0,064
B-243	0,064
B-244	0,064
B-245	0,064
B-246	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
B-247	0,064
B-248	0,097
B-249	0,065
B-250	0,237
B-251	0,064
B-252	0,064
B-253	0,064
B-254	0,064
B-255	0,064
B-256	0,064
B-257	0,064
B-258	0,064
B-259	0,064
B-260	0,064
B-261	0,076
B-262	0,064
B-263	0,064
B-264	0,064
B-265	0,079
B-266	0,251
B-267	0,064
B-268	0,064
B-269	0,064
B-270	0,064
B-271	0,064
B-272	0,064

Приведенные выше данные демонстрируют, что соединения согласно настоящему изобретению в целом эффективны при блокировании взаимодействия PD-1/PD-L1.

5 *Репортерный анализ PD-1/PD-L1 с помощью NFAT:*

Соединения тестировали в функциональном репортерном анализе с совместным культивированием, в котором опосредованная TCR активность NFAT ингибируется взаимодействием PD-1 с PD-L1. Блокирование взаимодействия PD-1/PD-L1 нарушает опосредованное PD-1 снижение передачи сигналов TCR и значительно увеличивает NFAT-

опосредованную транскрипцию люциферазы. Сначала клетки CHO, экспрессирующие поверхностно-связанные антитела к CD3 и PD-L1 (искусственные антигенпрезентирующие клетки, aAPC-PD-L1), высевали на ночь. Клетки Jurkat, сверхэкспрессирующие PD-1 и экспрессирующие конструкцию люциферазы под контролем NFAT, разбавляли средой для анализа RPMI (RPMI 1640 с 2% FBS), смешивают с соединениями и сразу же высевают на монослой aAPC-PD-L1. Затем совместную культуру инкубируют в течение 6 часов при 37 °С. Люциферазную активность оценивают путем добавления реагента ONE-Glo и измерения люминесценции с помощью планшет-ридера. Значения IC₅₀ рассчитывают на основании аппроксимации кривых доза-ответ четырехпараметрическим уравнением (таблица 4).

10 **Биохимический анализ межбелкового взаимодействия PD-L1/PD-L1 в отношении димеризации:**

Соединения тестировали в биохимических анализах межбелкового взаимодействия, чтобы определить, способны ли они специфически димеризовать внеклеточные домены PD-1. Димеризацию белков (PD-L1 с His-меткой и PD-L1 с FLAG-меткой) измеряют с использованием платформы Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA) на основе гранул. Димеризация PD-L1, вызванная соединением, приводит к близости донорных и акцепторных гранул, что приводит к увеличению сигнала в ALPHA. Анализы проводят в 25 mM HEPES (pH 7,4), 150 mM NaCl, 3,4 mM EDTA, 0,005% Tween 20 и 0,01% BSA. Конечная концентрация белка в анализах составляла 0,5 нМ (PD-L1 с His-меткой) и 0,5 нМ (PD-L1 с FLAG-меткой). По истечении времени реакции в анализе, равного 2 часам, при 25 °С добавляли 20 мкг/мл (конечная концентрация для анализа) акцепторных гранул для анализа ALPHA (покрытых антителом к His) и инкубировали в течение 60 минут при 25 °С. Связывание измеряли после заключительной 60-минутной инкубации с 40 мкг/мл (конечная концентрация для анализа) донорными гранулами для анализа ALPHA (покрытых антителом к FLAG). Значения AC₅₀ рассчитывали на основании аппроксимации кривых доза-ответ четырехпараметрическим уравнением (таблица 4А и таблица 4В).

Таблица 4А

№	AC ₅₀ димера PDL1 1 нМ	EC ₅₀ NFAT-люциферазы
A-1	13,25	40
A-2	13,473	11
A-3	13,935	12
A-4	14,333	19
A-5	113,03	38
A-6	188,25	165
A-7	179,65	176
A-8	79,682	66

№	AC ₅₀ димера PDL1 1 нМ	EC ₅₀ NFAT-люциферазы
A-9	149,97	152
A-10	16,711	25
A-11	34,808	57
A-12	26,432	56
A-13	48,819	66
A-14	30,423	24
A-15	51,57	35
A-16	42,079	37

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
A-17	13,913	20
A-18	15,659	9
A-19	26,091	13
A-20	29,103	20
A-21	32,636	19
A-22	8,168	25
A-23		22
A-24	38,849	29
A-25	28,068	21
A-26	13,4	27
A-27	7,771	23
A-28	18,139	26
A-29	5,569	27
A-30	9,895	24
A-31	6,843	11
A-32	12,49	26
A-33	11,699	20
A-34	8,257	15
A-35	13,196	6
A-36	2,054	10
A-37	6,256	14
A-38	16,91	8
A-39	17,798	16
A-40	6,812	8
A-41	7,6	10
A-42	12,583	9
A-43	9,89	8
A-44	10,636	18
A-45	5,863	13
A-46	7,18	15
A-47	22,336	23
A-48	13,495	15
A-49	10,674	18
A-50	17,611	22
A-51	105,67	44
A-52	15,256	6

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
A-53	16,195	13
A-54	76,588	25
A-55	13,168	8
A-56	11,786	16
A-57	29,559	29
A-58	9,377	18
A-59	7,753	20
A-60	13,905	40
A-61	10,587	40
A-62	45,417	29
A-63	34,356	41
A-64	8,036	13
A-65	14,662	22
A-66	19,646	25
A-67	32,882	43
A-68	83,724	43
A-69	5,266	21
A-70	15,604	12
A-71	52,422	35
A-72	13,392	12
A-73	15,739	29
A-74	9,07	6
A-75	18,124	22
A-76	30,241	22
A-77	26,575	12
A-78	13,484	18
A-79	21,362	36
A-80	19,85	21
A-81	23,062	32
A-82	84,897	35
A-83	23,635	46
A-84	31,84	48
A-85	42,459	43
A-86	29,217	37
A-87	22,275	19
A-88	60,444	50

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
A-89	81,847	46
A-90	21,588	31
A-91	42,691	40
A-92	15,139	20
A-93	83,017	35
A-94	20,657	21
A-95	21,155	42
A-96	3,97	4
A-97	6,279	10
A-98	40,258	33
A-99	110,46	32

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
A-100	7,109	13
A-101	3,901	9
A-102	43,063	28
A-103	40,246	30
A-104	16,573	29
A-105	40,569	37
A-106	5,04	8
A-107	8,643	15
A-108	6,636	35
A-109	8,976	37

Таблица 4В

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
B-1	1,114	3
B-2	17,521	15
B-3	120,01	123
B-4	20,941	50
B-5	2,668	6
B-6	7,959	17
B-7	4,038	8
B-8	13,221	14
B-9	19,184	25
B-10	5,398	10
B-11	71,415	53
B-12	1,118	3
B-13	3,916	5
B-14	15,725	22
B-15	9,548	28
B-16	24,504	34
B-17	4,295	4
B-18	17,548	30
B-19	9,333	22
B-20	33,749	49

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
B-21	31,212	100
B-22	13,366	26
B-23	62,775	72
B-24	19,378	30
B-25	17,8	29
B-26	18,353	17
B-27	11,186	20
B-28	26,935	57
B-29	4,085	7
B-30	58,264	73
B-31	32,28	21
B-32	12,948	22
B-33	14,68	32
B-34	22,287	93
B-35	9,06	19
B-36	3,769	5
B-37	28,041	100
B-38	46,475	42
B-39	3,8	23
B-40	48,571	49

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
B-41	3,591	7
B-42	12,462	32
B-43	44,269	75
B-44	17,871	43
B-45	20,209	32
B-46	14,723	24
B-47	27,426	25
B-48	7,117	6
B-49	19,12	19
B-50	26,126	31
B-51	27,527	28
B-52	46,384	33
B-53	31,11	55
B-54	10,193	10
B-55	10,652	20
B-56	41,025	59
B-57	66,522	100
B-58	49,735	24
B-59	106,55	59
B-60	55,623	18
B-61	6,22	13
B-62	9,298	6
B-63	7,821	11
B-64	40,473	73
B-65	15,29	24
B-66	38,136	44
B-67	30,326	37
B-68	47,954	37
B-69	155,9	57
B-70	31,865	44
B-71	35,688	58
B-72	25,825	38
B-73	81,704	75
B-74	94,116	71
B-75	93,804	124
B-76	83,162	105

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
B-77	60,397	74
B-78	57,858	61
B-79	70,775	89
B-80	46,943	67
B-81	117,66	58
B-82	37,76	43
B-83	210,51	52
B-84	37,283	41
B-85	50,253	20
B-86	109,12	100
B-87	90,727	59
B-88	26,375	14
B-89	85,008	85
B-90	18,696	24
B-91	33,772	24
B-92	54,461	67
B-93	55,041	56
B-94	102,86	48
B-95	36,23	11
B-96	48,686	68
B-97	66,354	64
B-98	54,295	48
B-99	67,917	22
B-100	102,74	29
B-101	64,757	57
B-102	80,57	69
B-103	58,453	39
B-104	88,536	87
B-105	783,36	60
B-106	41,345	34
B-107	20,078	24
B-108	696,16	40
B-109	40,878	68
B-110	97,135	100
B-111	138,59	166
B-112	170,01	141

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
B-113	29,894	25
B-114	20,701	23
B-115	26,346	23
B-116	35,475	41
B-117	0,813	3
B-118	0,988	3
B-119	24,507	13
B-120	18,218	22
B-121	1,625	3
B-122	2,654	6
B-123	132,66	40
B-124	78,506	51
B-125	6,788	13
B-126	3,354	12
B-127	5,462	15
B-128	13,522	7
B-129	16,452	15
B-130	4,867	11
B-131	10,486	8
B-132	301,27	57
B-133	99,108	70
B-134	0,727	3
B-135	2,764	3
B-136	10,999	8
B-137	6,191	6
B-138	11,603	16
B-139	10,225	7
B-140	2,28	36
B-141	5,835	19
B-142	38,936	35
B-143	42,087	50
B-144	8,979	19
B-145	5,125	35
B-146	297,49	149
B-147	178,18	87
B-148	43,223	29

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
B-149	32,424	23
B-150	65,144	50
B-151	66,23	43
B-152	12,674	21
B-153	18,997	23
B-154	31,532	51
B-155	101,51	54
B-156	323,57	113
B-157	1424,5	92
B-158	26,945	29
B-159	24,903	21
B-160	308,92	161
B-161	41,212	112
B-162	133,77	78
B-163	39,114	40
B-164	66,892	56
B-165	24,642	19
B-166	43,707	51
B-167	51,561	56
B-168	11,831	20
B-169	11,14	15
B-170	15,187	18
B-171	15,215	15
B-172	7,634	5
B-173	9,939	10
B-174	7,967	7
B-175	14,3	28
B-176	52,576	29
B-177	17,873	23
B-178	21,525	26
B-179	3,637	8
B-180	12,528	24
B-181	18,93	21
B-182	31,055	25
B-183	25,108	28
B-184	19,762	24

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
B-185	10,918	10
B-186	19,669	18
B-187	2,863	4
B-188	12,009	15
B-189	9,848	11
B-190	8,984	14
B-191	12,269	17
B-192	6,796	17
B-193	3,761	6
B-194	4,545	16
B-195	5,792	9
B-196	6,308	18
B-197	12,528	11
B-198	15,298	7
B-199	17,468	6
B-200	20,059	20
B-201	24,387	16
B-202	3,433	3
B-203	5,214	13
B-204	9,704	17
B-205	7,555	19
B-206	7,775	13
B-207	11,873	14
B-208	23,454	26
B-209	11,664	28
B-210	23,743	17
B-211	9,205	25
B-212	17,55	12
B-213	17,022	20
B-214	3,785	8
B-215	8,418	21
B-216	20,068	22
B-217	28,93	18
B-218	17,326	26
B-219	2,562	13
B-220	2,04	5

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
B-221	17,483	29
B-222	13,541	11
B-223	17,968	13
B-224	10,647	21
B-225	5,321	19
B-226	5,332	14
B-227	3,119	13
B-228	6,431	11
B-229	3,142	13
B-230	27,526	28
B-231	11,968	9
B-232	1,794	9
B-233	0,518	3
B-234	3,176	3
B-235	2,417	5
B-236	3,02	4
B-237	20,686	14
B-238	34,934	21
B-239	21,347	28
B-240	12,055	26
B-241	7,579	16
B-242	18,894	25
B-243	15,805	22
B-244	17,953	27
B-245	5,941	8
B-246	14,039	15
B-247	10,357	26
B-248	15,914	16
B-249	35,452	35
B-250	36,375	26
B-251	17,657	32
B-252	17,957	29
B-253	8,728	9
B-254	11,438	10
B-255	7,888	11
B-256	13,105	25

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
В-257	8,735	5
В-258	5,904	5
В-259	9,804	17
В-260	18,028	28
В-261	4,632	18
В-262	2,196	7
В-263	4,942	25
В-264	6,553	16

№	АС ₅₀ димера PDL1 1 нМ	ЕС ₅₀ NFAT-люциферазы
В-265	14,242	11
В-266	28,536	31
В-267	7,256	9
В-268	3,763	10
В-269	6,132	15
В-270	4,755	11
В-271	1,905	4
В-272	2,26	6

Биологический пример 2:

Анализ GPR40

Выбранные соединения были протестированы в функциональном анализе GPR40, как описано в Briscoe, C.P. et al. (*Brit. J. Pharmacol.*, (2006), 148 : 619-628) для определения агонистической/антагонистической активности. Было показано, что активация GPR40 жирными кислотами приводит к увеличению внутриклеточных уровней Ca²⁺, и это действие опосредовано Gαq/11. Используя линию клеток НЕК-293, временно трансдуцированную для экспрессии GPR40, оценивали агонистическую/антагонистическую активность выбранных соединений.

Сводные данные методов

Анализ	Источник	Стимул	Инкубация	Измеряемый компонент	Способ обнаружения
FFA1 (h) (GPR40) (Агонистическое действие)	человеческий рекомбинантный (клетки НЕК-293)	отсутствует (100 мкМ линолевой кислоты для контроля)	Комнатная температура	Внутриклеточный [Ca ²⁺]	Флуориметрия
FFA1 (h) (GPR40) (Антагонистическое действие)	человеческий рекомбинантный (клетки НЕК-293)	линолевая кислота (20000 нМ)	Комнатная температура	Внутриклеточный [Ca ²⁺]	Флуориметрия

Результаты

Таблица 5: Агонистические действия

№	Концентрация (мкМ)	% ответа контрольного агониста		
		1-й	2-й	Среднее
A-18	10	-0,6	-1,9	-1,3
A-41	10	1,1	0,1	0,6
B-36	10	-0,4	-0,5	-0,4
B-149	10	-2,0	-0,5	-1,2

Таблица 6: Антагонистические действия

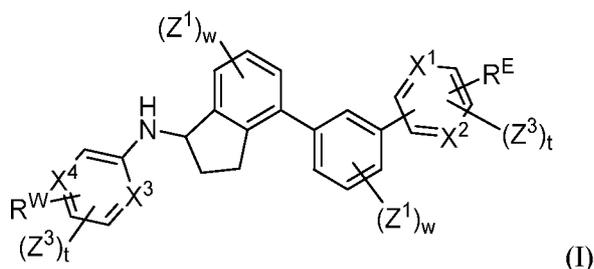
№	Концентрация (мкМ)	% ингибирования ответа контрольного агониста		
		1-й	2-й	Среднее
A-18	10	8,3	17,4	12,8
A-41	10	23,1	13,1	18,1
B-36	10	30,5	17,0	23,7
B-149	10	8,0	15,0	11,5

Вывод

Как показано в приведенных выше данных, выбранные соединения, протестированные в функциональном анализе GRP40, как описано в Briscoe, C.P. et al. (*Brit. J. Pharmacol.*, (2006), 148 : 619-628), не показали агонистической активности и очень слабую антагонистическую активность (0-43% ингибирования при 10 мкМ).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-NO_2$, циано, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил или $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил; и

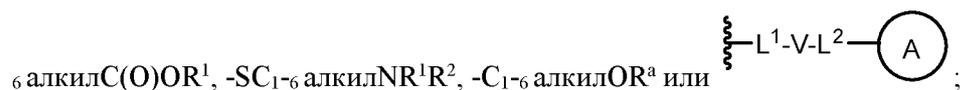
где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена и циано;

каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R^N ; и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C_{3-8} циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^aC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$



где:

L^1 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

V независимо выбран из связи, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

L^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

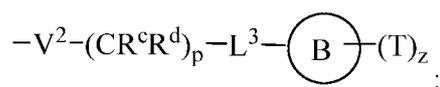
кольцо А независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила; и

где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ или



где:

V^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$ или $-NR^aS(O)_2-$;

L^3 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$ или $-NR^aS(O)_2-$;

кольцо В независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

Т независимо представляет собой водород, $-OR^a$, $-(CH_2)_qNR^1R^2$, $-(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ или $-(CH_2)_qC(O)R^e$;

p независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

и равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2 или 3; и

где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R^E или R^W необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^aR^b$, галогена, циано, оксо, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C_{1-6}$ гидроксилалкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V^2 , L^3 , кольца В и Т содержит атом азота;

каждый R^1 независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $NR^aC(O)R^b$;

каждый R^2 независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ и $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aN^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aN^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C_{1-6}$ алкиларил, $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклил, $-C_{2-6}$ алкил-OR^a, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a или $-C_{2-6}$ алкенилC(O)OR^a;

каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из -OR^f, циано, галогена, $-C_{1-6}$ алкилOR^f, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)R^f, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^f, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилNR^fR^g, $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)NR^fR^g, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^f, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^fR^g, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

каждый R^c независимо выбран из водорода, -OH, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

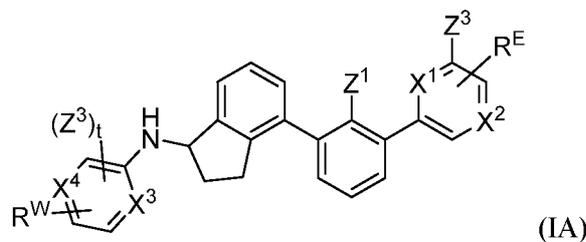
каждый R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^e независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, $-O$ -арила, $-O$ -гетероарила, $-O$ -гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилNR^fR^g, $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)NR^fR^g, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^f и $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^fR^g;

каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила; и

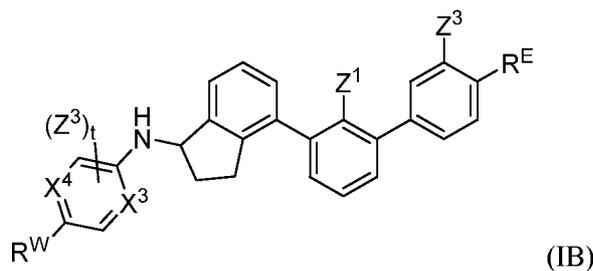
каждый R^g независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила.

2. Соединение формулы (IA):



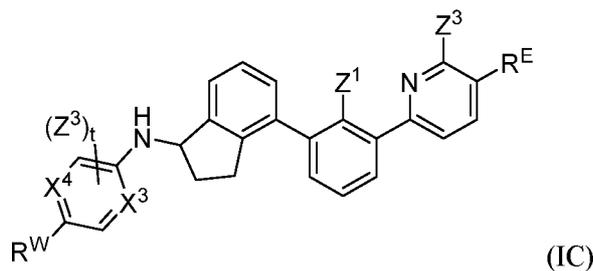
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение формулы (IB):



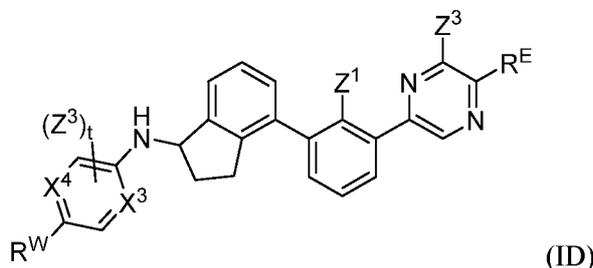
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как определено в п. 1.

4. Соединение формулы (IC):



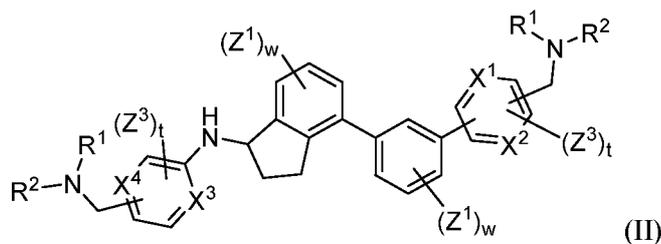
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как определено в п. 1.

5. Соединение формулы (ID):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как определено в п. 1.

6. Соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

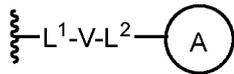
каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, циано или $-C_{1-6}$ алкил;

каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R^N ; и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C_{3-8} циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил OC_{1-6} алкил NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$, $-S-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил OR^a или ;

где: L^1 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

V независимо выбран из связи, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

L^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$

алкинила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC_{1-6}$ алкилCN, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероарила и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила; и

где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

каждый R^1 независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-SO_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил SO_2R^a , $-SO_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $SO_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aSO_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $NR^aC(O)R^b$;

каждый R^2 независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ и $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C_{1-6}$ алкиларил, $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклил, $-C_{2-6}$ алкил-OR^a, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a или $-C_{2-6}$ алкенилC(O)OR^a;

каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из -OR^f, циано, галогена, $-C_{1-6}$ алкилOR^f, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)R^f, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^f, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилNR^fR^g, $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)NR^fR^g, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^f, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^fR^g, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

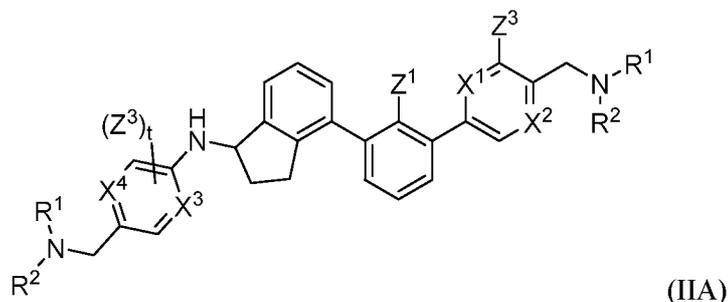
каждый R^c независимо выбран из водорода, -OH, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила; и

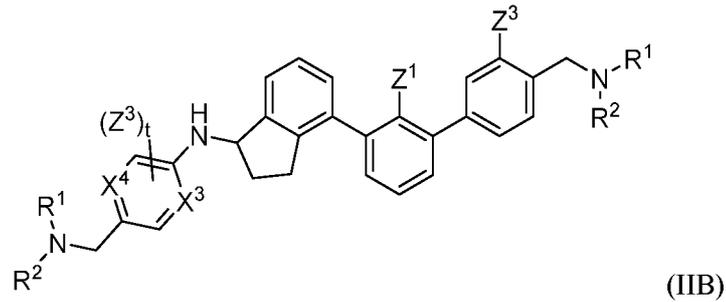
каждый R^g независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила.

7. Соединение формулы (IIA):



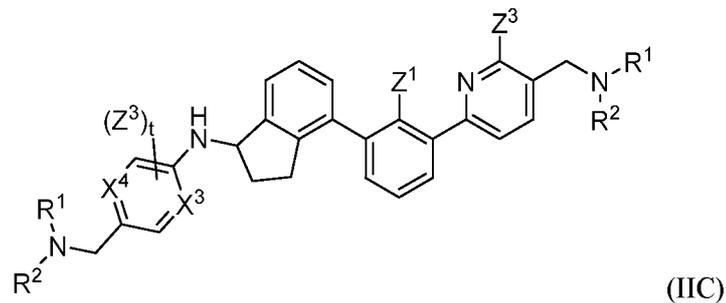
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как определено в п. 6.

8. Соединение формулы (IIВ):



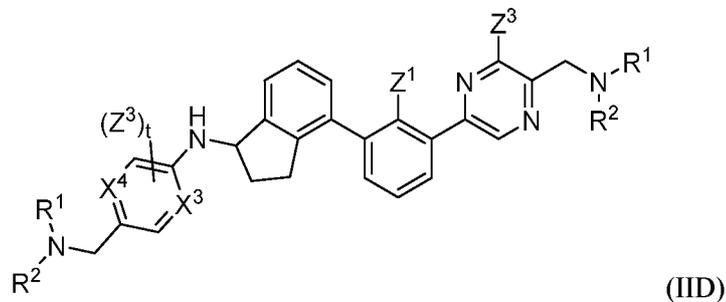
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как определено в п. 6.

9. Соединение формулы (IIС):



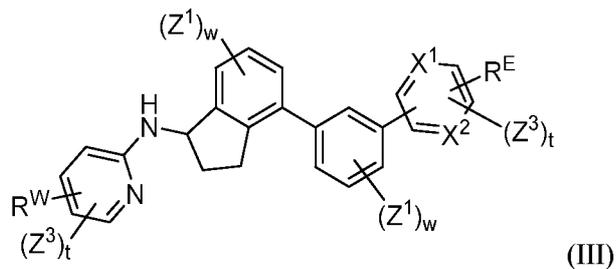
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как определено в п. 6.

10. Соединение формулы (IIД):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^3 , X^4 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как определено в п. 6.

11. Соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-NO_2$, циано, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил или $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил; и

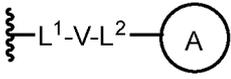
где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена и циано;

каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и R^N ; и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C_{3-8} циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^aC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$, $-SC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил OR^a или ;

где:

L^1 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

V независимо выбран из связи, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

L^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

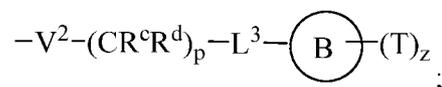
где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, -

$C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила; и

где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ или



где:

V^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$ или $-NR^aS(O)_2-$;

L^3 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$ или $-NR^aS(O)_2-$;

кольцо B независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

T независимо представляет собой водород, $-OR^a$, $-(CH_2)_qNR^1R^2$, $-(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ или $-(CH_2)_qC(O)R^e$;

p независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2 или 3; и

где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R^E или R^W необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^aR^b$, галогена, циано, оксо, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C_{1-6}$ гидроксилалкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V^2 , L^3 , кольца B и T содержит атом азота;

каждый R^1 независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$

алкилгетероциклила, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a, $-C_{2-6}$ алкенилC(O)OR^a, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ и $-C_{1-6}$ алкилC₃₋₈циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкилOR^a, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкилNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^aR^b, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)NR^aS(O)₂R^b, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкилNR^aC(O)R^b;

каждый R² независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил-OR^a, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a и $-C_{2-6}$ алкенилC(O)OR^a;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкилOR^a, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкилC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^aR^b, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R¹ и R² объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкилOR^a, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкилC(O)R^a, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^aR^b;

каждый R³ независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C_{1-6}$ алкиларил, $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклил, $-C_{2-6}$ алкил-OR^a, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a или $-C_{2-6}$ алкенилC(O)OR^a;

каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^f$, циано, галогена, $-C_{1-6}$ алкилOR^f, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)R^f, $-$

$C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

каждый R^c независимо выбран из водорода, $-OH$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

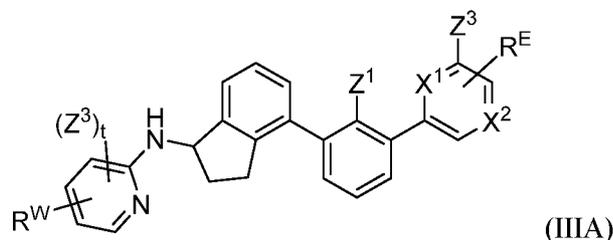
каждый R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^e независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, $-O$ -арила, $-O$ -гетероарила, $-O$ -гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^f$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^fR^g$;

каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила; и

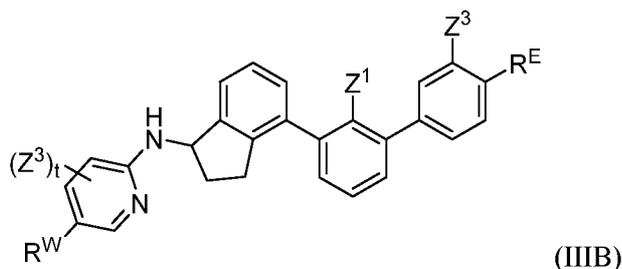
каждый R^g независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила.

12. Соединение формулы (IIIА):



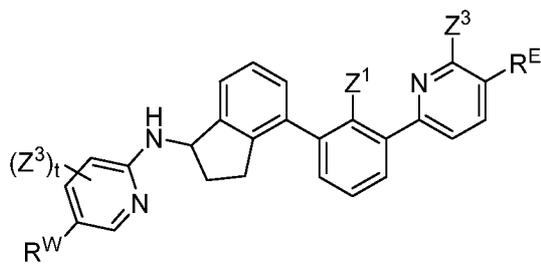
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как в п. 11.

13. Соединение формулы (IIIВ):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как в п. 11.

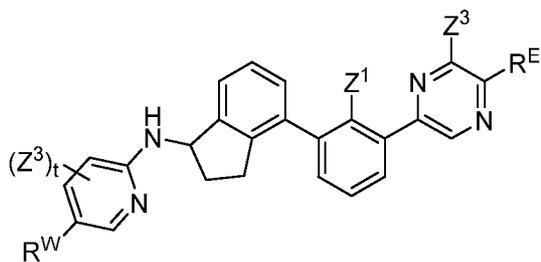
14. Соединение формулы (IIIС):



(III C)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как в п. 11.

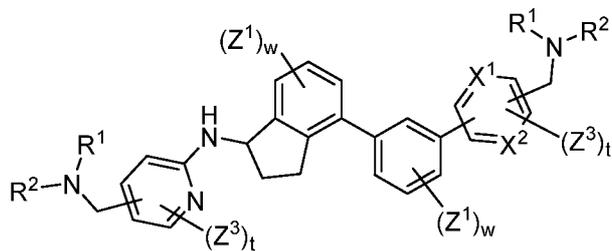
15. Соединение формулы (III D):



(III D)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как в п. 11.

16. Соединение формулы (IV):



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, циано или $-C_{1-6}$ алкил;

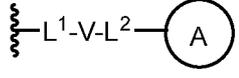
каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R^N ; и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C_{3-8} циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$

цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил OC_{1-6} алкил NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$, $-S-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил OR^a или  ;

где: L^1 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

V независимо выбран из связи, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

L^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл; и

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC_{1-6}$ алкил CN , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероарила и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила; и

где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

каждый R^1 независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-SO_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил SO_2R^a , $-SO_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $SO_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aSO_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $NR^aC(O)R^b$;

каждый R^2 независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил-OR^a, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a и $-C_{2-6}$ алкенилC(O)OR^a;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из -OR^a, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкилOR^a, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкилC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^aR^b, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкилOR^a, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкилC(O)R^a, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^aR^b;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C_{1-6}$ алкиларил, $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклил, $-C_{2-6}$ алкил-OR^a, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a или $-C_{2-6}$ алкенилC(O)OR^a;

каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из -OR^f, циано, галогена, $-C_{1-6}$ алкилOR^f, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)R^f, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^f, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилNR^fR^g, $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)NR^fR^g, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^f, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^fR^g, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

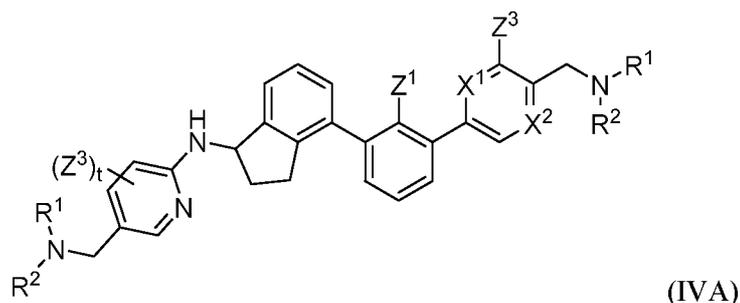
каждый R^c независимо выбран из водорода, -OH, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкилC₃₋₈циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила; и

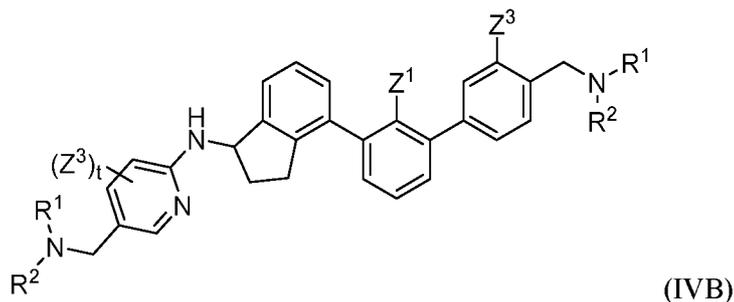
каждый R^g независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила.

17. Соединение формулы (IVA):



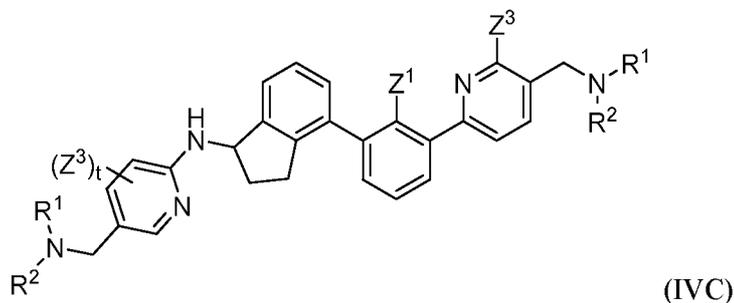
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как в п. 16.

18. Соединение формулы (IVB):



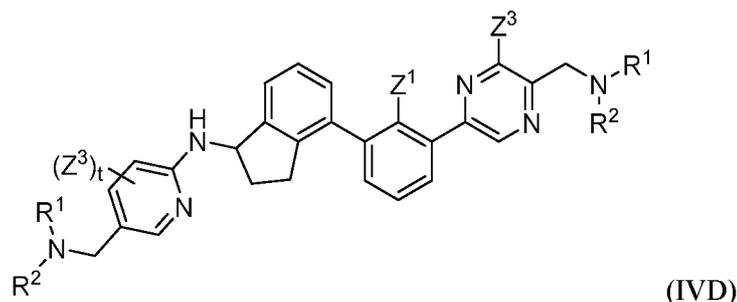
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как в п. 16.

19. Соединение формулы (IVC):



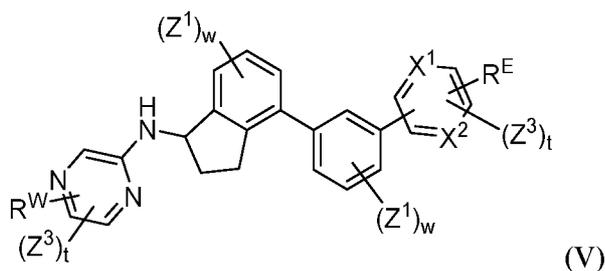
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как в п. 16.

20. Соединение формулы (IVD):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как в п. 16.

21. Соединение формулы (V):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-NO_2$, циано, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил или $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкил; и

где каждый алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена и циано;

каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и R^N ; и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C_{3-8} циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^aC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^1$, $-SC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил OR^a или $\begin{matrix} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{matrix} L^1-V-L^2-\text{---} \bigcirc A$;

где:

L^1 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

V независимо выбран из связи, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

L^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

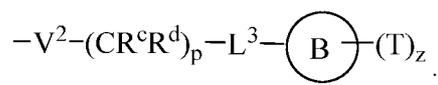
кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила; и

где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ или



где:

V^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$ или $-NR^aS(O)_2-$;

L^3 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-S(O)_2NR^1-$ или $-NR^aS(O)_2-$;

кольцо В независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

Т независимо представляет собой водород, $-OR^a$, $-(CH_2)_qNR^1R^2$, $-(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ или $-(CH_2)_qC(O)R^e$;

р независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

q независимо равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

u равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2 или 3; и

где алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил в R^E или R^W необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-NR^aR^b$, галогена, циано, оксо, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C_{1-6}$ гидроксилалкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V^2 , L^3 , кольца В и Т содержит атом азота;

каждый R^1 независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $NR^aC(O)R^b$;

каждый R^2 независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ и $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероцикла, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, $-C_{1-6}$ алкиларил, $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, $-C_{1-6}$ алкилгетероцикл, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ или $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$;

каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероцикла, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^f$, циано, галогена, $-C_{1-6}$ алкил OR^f , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

каждый R^c независимо выбран из водорода, $-OH$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

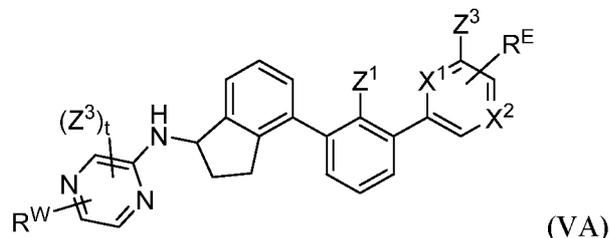
каждый R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

каждый R^e независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, $-O$ -арила, $-O$ -гетероарила, $-O$ -гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^f$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^fR^g$;

каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла; и

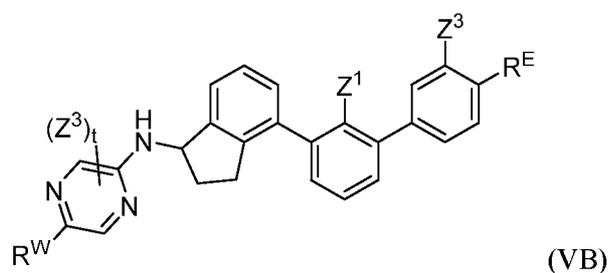
каждый R^8 независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила.

22. Соединение формулы (VA):



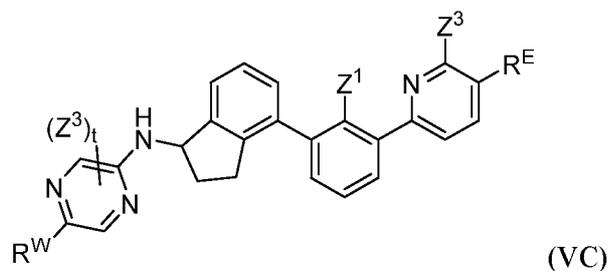
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как в п. 21.

23. Соединение формулы (VB):



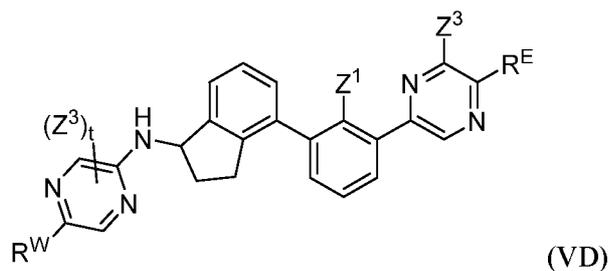
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как в п. 21.

24. Соединение формулы (VC):



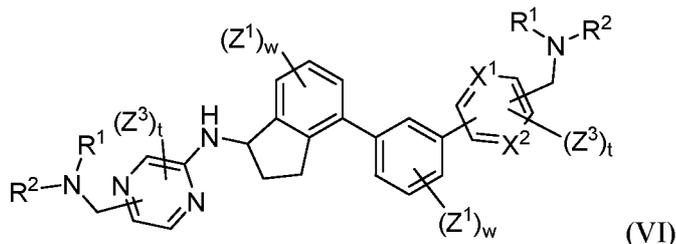
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как в п. 21.

25. Соединение формулы (VD):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^W и R^E являются такими, как в п. 21.

26. Соединение формулы (VI):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где:

каждый из X^1 и X^2 независимо представляет собой N, CH или CZ^3 ;

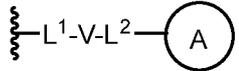
каждый Z^1 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, циано или $-C_{1-6}$ алкил;

каждое w независимо равно 0, 1 или 2;

каждый Z^3 независимо представляет собой галоген, $-OR^a$, $-N_3$, $-NO_2$, циано, $-NR^1R^2$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{2-6}$ алкинил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ цианоалкил, $-C_{1-6}$ галогеналкил, $-O-C_{1-6}$ цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил, $-C_{3-8}$ циклоалкил, $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил и R^N , и

где алкильная, алкенильная, алкинильная, C_{3-8} циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

R^N независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-OC_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил OC_{1-6} алкил NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$

алкил $C(O)OR^1$, $-S-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил OR^a или  ;

где: L^1 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

V независимо выбран из связи, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

L^2 независимо представляет собой связь, $-O-$, $-NR^a-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

кольцо A независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$,

галогена, циано, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC_{1-6}$ алкилCN, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероарила и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила; и

где алкильная, алкенильная или алкинильная группа необязательно независимо замещена $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

каждое t независимо равно 0, 1 или 2;

каждый R^1 независимо выбран из водорода, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила;

где каждый алкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-SO_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил SO_2R^a , $-SO_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $SO_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aSO_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aSO_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $NR^aC(O)R^b$;

каждый R^2 независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$ и $-C_{2-6}$ алкенил $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, циано, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C_{1-6}$ алкиларил, $-C_{1-6}$ алкилгетероарил, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклил, $-C_{2-6}$ алкил-OR^a, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^a или $-C_{2-6}$ алкенилC(O)OR^a;

каждый R^a независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^b независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

или R^a и R^b могут быть объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-4 группами, независимо выбранными из -OR^f, циано, галогена, $-C_{1-6}$ алкилOR^f, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)R^f, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)OR^f, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилNR^fR^g, $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилC(O)NR^fR^g, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂R^f, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкилS(O)₂NR^fR^g, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

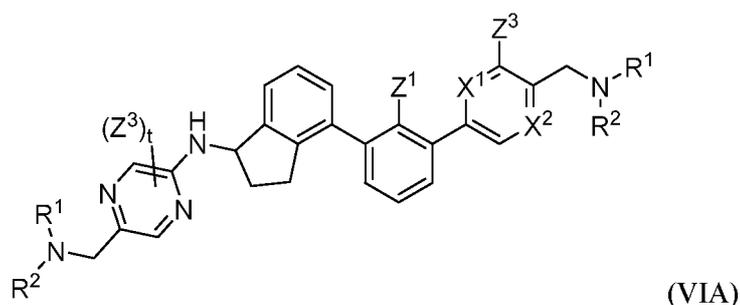
каждый R^c независимо выбран из водорода, -OH, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

R^d независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^f независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила; и

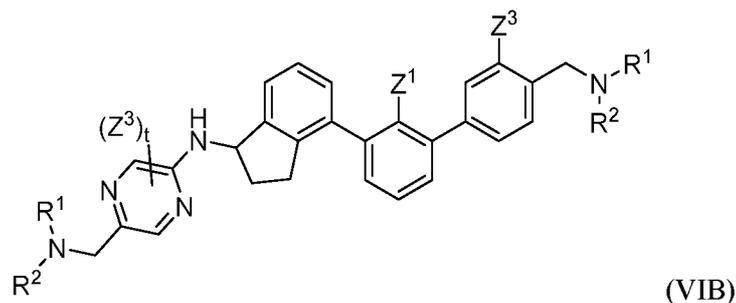
каждый R^g независимо выбран из водорода, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила.

27. Соединение формулы (VIA):



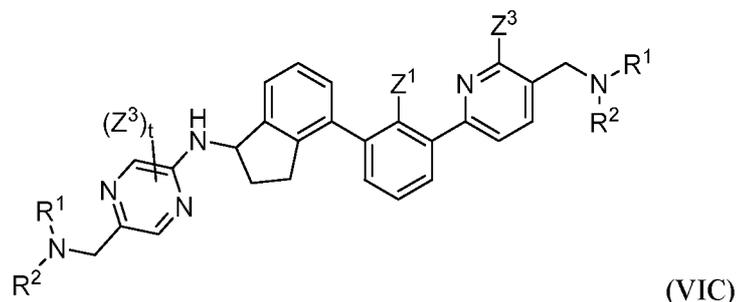
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где X^1 , X^2 , Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как в п. 26.

28. Соединение формулы (VIB):



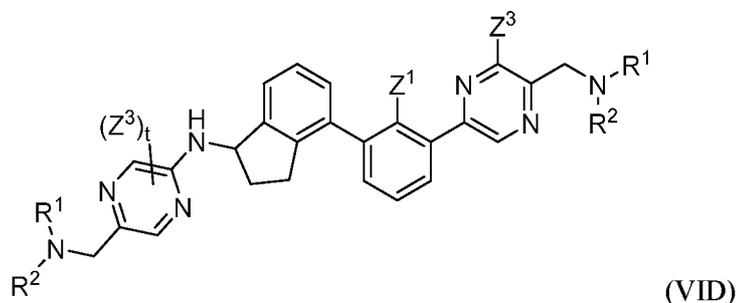
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как в п. 26.

29. Соединение формулы (VIC):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как в п. 26.

30. Соединение формулы (VID):

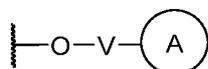


или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, где Z^1 , Z^3 , t , R^1 и R^2 являются такими, как в п. 26.

31. Соединение по любому из пп. 1-30, где каждый Z^1 независимо представляет собой галоген.

32. Соединение по любому из пп. 1-31, где по меньшей мере один Z^3 представляет собой галоген, $-C_{1-6}$ алкил, C_{1-6} галогеналкил, $-O$ -цианоалкил, $-O-C_{1-6}$ галогеналкил или C_{1-6} алкокси.

33. Соединение по любому из пп. 1-32, где по меньшей мере один Z^3 имеет формулу:



V независимо выбран из связи, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила;

где каждый алкил, алкенил или алкинил необязательно независимо замещен $-OR^a$, галогеном, циано, $-NR^aR^b$ или $-C_{3-8}$ циклоалкилом;

кольцо А независимо представляет собой циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

где каждый циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена, циано, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC_{1-6}$ алкилCN, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{3-8}$ циклоалкила, гетероарила и $-C_{1-6}$ алкил C_{3-8} циклоалкила.

34. Соединение по пп. 1, 11 или 21, где по меньшей мере один из R^E и R^W представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 .

35. Соединение по пп. 1, 11 или 21, где каждый из обоих из R^E и R^W независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 .

36. Соединение по п. 34 или п. 35, где R^1 и R^2 объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$.

37. Соединение по п. 34 или п. 35, где по меньшей мере один из R^1 и R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкилгетероарил или $-C_{1-6}$ алкилгетероциклил.

38. Соединение по пп. 1, 11 или 21, где:

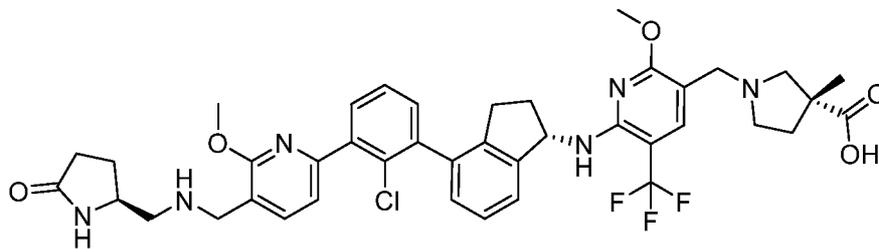
один из R^E и R^W представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , где R^1 и R^2 объединены с образованием гетероциклила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aR^b$, $-C(O)N=S(O)R^aNR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил $S(O)_2NR^aR^b$; и

другой из R^E и R^W представляет собой $-C_{1-6}$ алкил NR^1R^2 , где R^1 представляет собой водород, а R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкилгетероарил или $-C_{1-6}$ алкилгетероциклил.

39. Соединение, выбранное из таблицы 1A, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер.

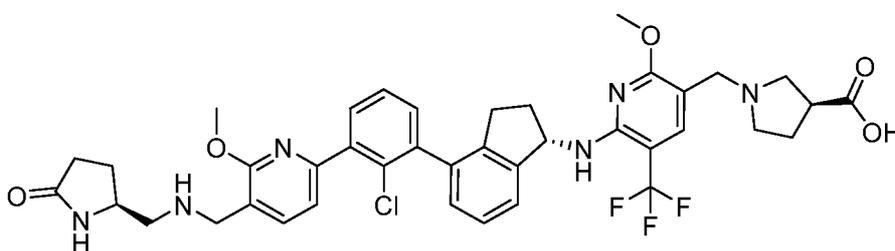
40. Соединение, выбранное из таблицы 1В, или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер.

41. Соединение, представляющее собой:



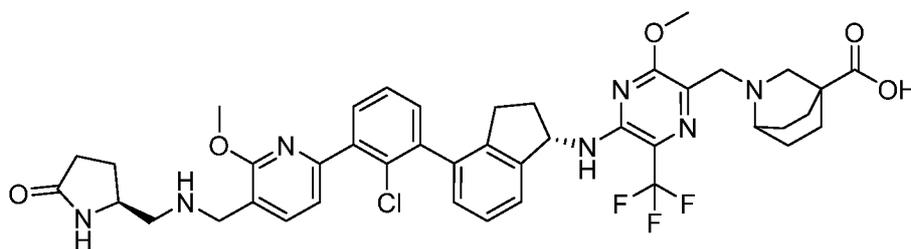
или его фармацевтически приемлемая соль.

42. Соединение, представляющее собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Соединение, представляющее собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

44. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-43, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

45. Фармацевтическая композиция по п. 44, дополнительно содержащая по меньшей мере один дополнительный противораковый агент или вид терапии, выбранный из ритуксана, доксорубина, гемцитабина, ниволумаба, пембролизумаба и ипилимумаба, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

46. Фармацевтическая композиция по п. 44, где дополнительный противораковый агент представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб или ипилимумаб.

47. Способ ингибирования PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера.

48. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера, смеси стереоизомеров, сольвата или таутомера.

49. Способ по п. 48, где рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, почечноклеточный рак, рак легкого, рак яичника, рак шейки матки, рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, меланому, нейроэндокринный рак, рак ЦНС, рак головного мозга, рак костей, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого или рак ободочной кишки.

50. Способ по п. 48, где рак представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), хронический миелоидный лейкоз (CML), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

51. Способ по п. 47 или п. 48, дополнительно включающий введение нуждающемуся в этом пациенту по меньшей мере одного дополнительного противоракового агента или вида терапии, выбранного из ниволумаба, пембролизумаба, атезолизумаба, ипилимумаба, химиотерапии, радиационной терапии и резекционной терапии.

52. Способ по п. 47 или п. 48, где дополнительный противораковый агент или вид терапии представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб или ипилимумаб.

53. Соединение по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер для применения в терапии.

54. Соединение по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер для применения для получения лекарственного средства для лечения рака.

55. Соединение по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент, выбранный из ритуксана, доксорубина, гемцитабина, ниволумаба, пембролизумаба и ипилимумаба, для применения для получения лекарственного средства для лечения рака.

56. Набор для лечения или предупреждения рака или заболевания или состояния, поддающегося лечению посредством ингибирования PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1, у нуждающегося в этом пациента, содержащий:

- a) соединение по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер;
- b) моноклональное антитело, являющееся ингибитором иммунных контрольных точек, или его антигенсвязывающий фрагмент; и, необязательно,
- c) этикетку или инструкции по применению.

57. Набор для лечения или предупреждения рака или заболевания или состояния, поддающегося лечению посредством ингибирования PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1, у нуждающегося в этом пациента, содержащий:

- a) соединение по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер;
- b) моноклональное антитело, являющееся ингибитором иммунных контрольных точек, или его антигенсвязывающую часть; и, необязательно,
- c) дополнительный терапевтический агент; и, необязательно,
- d) этикетку или инструкции по применению.

58. Набор для лечения или предупреждения рака или заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, содержащий:

- a) соединение по любому из пп. 1-43 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров, сольват или таутомер;
- b) антитело к ММР9 или его антигенсвязывающий фрагмент; и, необязательно,
- c) дополнительный терапевтический агент; и, необязательно,
- d) этикетку или инструкции по применению.