

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290453 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.06.15

(22) Дата подачи заявки
2020.07.31

(51) Int.Cl. C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) A61K 31/443 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) A61P 37/04 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ АГОНИСТАМИ STING (СТИМУЛЯТОРА ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА), И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/882,081; 62/944,643; 62/982,935

(32) 2019.08.02; 2019.12.06; 2020.02.28

(33) US

(86) PCT/US2020/044538

(87) WO 2021/026009 2021.02.11

(71) Заявитель:
МЕРСАНА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Дюваль Джереми Р., Бенгли Кит В.,
Джоунз Брайан Д., Келлеэр Юджин В.,
Рэй Соумя С., Томас Джошуа Д.,
Тоадер Дорин (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, являющимися агонистом STING (стимулятора генов интерферона), к способам получения этих соединений и к способам их применения.

A1

202290453

202290453

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573049EA/026

СОЕДИНЕНИЯ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ АГОНИСТАМИ STING (СТИМУЛЯТОРА ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА), И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] В этой заявке испрашивается приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США № 62/882081, зарегистрированной 2 августа 2019 года, предварительной заявки на патент США № 62/944643, зарегистрированной 6 декабря 2019 года, и предварительной заявки на патент США № 62/982935, зарегистрированной 28 февраля 2020 года. Полное содержание каждой из этих заявок включено в настоящее изобретение путем ссылки на них.

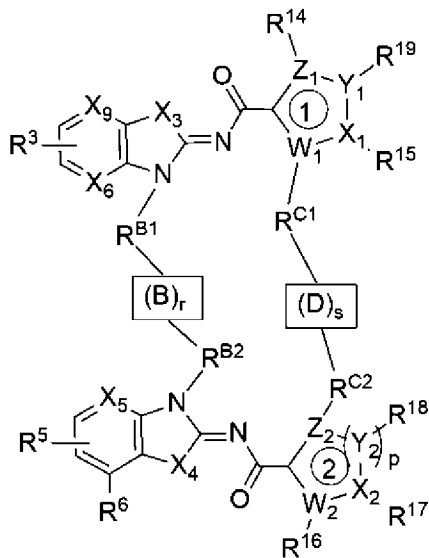
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[002] Стимулятор генов интерферона (STING) представляет собой рецептор в эндоплазматическом ретикулуме, который передает по сигнальному пути врожденное иммунное распознавание цитозольной образованной патогеном ДНК и своей собственной ДНК. STING представляет собой белок из 378 аминокислот, который в основном содержит три структурных домена: (i) N-концевой трансмембранный домен (aa 1-154); (ii) центральный глобулярный домен (aa 155-341); и (iii) C-концевой хвост (aa 342-379). STING может образовывать симметричные димеры, объединенные с его лигандами в V-образную конформацию, одновременно полностью не покрывая связанные лиганды. Агонист STING может осуществлять связывание в регионе кармана STING. Однако процесс активации STING легко подавляется при ряде тяжелых заболеваниях, что приводит к инактивации пути STING. Поэтому, скрининг и создание высокоактивных агонистов STING имеет очень важное значение для иммунотерапии рака и лечения других инфекционных заболеваний, включая, но этим не ограничивая, ожирение, повреждение печени, сахарно-липидный метаболизм и вирусную инфекцию. Точное направленное воздействие на иммунные пути открывает возможности для лечения рака, теоретически позволяя достигать более высокой специфичности специфичность, чем в случае терапевтических подходов, основанных на клеточных популяциях.

[003] Соединения по настоящему изобретению модулируют активность STING и, следовательно, могут оказывать положительное терапевтическое воздействие при лечении заболеваний, расстройств и/или состояний, при которых модуляция STING (стимулятора генов интерферона) дает положительный эффект, в том числе, но этим не ограничивая, при воспалительных, аллергических и аутоиммунных заболеваниях, инфекционных заболеваниях, рака, предраковых синдромах, а также в качестве вакцинных адъювантов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[004] В некоторых аспектах, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (IA')



(IA')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

$W_1, X_1, Y_1, Z_1, W_2, X_2, Y_2$ и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C или N;

X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S или NR^f ;

X_5 представляет собой N или CR^{A2} ;

X_6 представляет собой N или CR^{A1} ;

X_9 представляет собой N или CR^4 ;

r и s каждый независимо представляет собой 0 или 1;

p представляет собой 1 или 2;

суммарно r и s составляют 1 или 2;

R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H, галоген, амина, амина(C_{1-4} алкил)-, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2 R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкила), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген(C_{1-6}

алкил), гидроксид-(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-;

когда r представляет собой 0, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой H, необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, галоген(C₁₋₆ алкил), необязательно замещенный C₂₋₆ алкенил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкинил, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил,

где указанный необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкенил, необязательно замещенный C₂₋₆ алкинил, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, нитро, -R^c, -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂ -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c и -NR^dSO₂R^c;

когда s представляет собой 0, R^{C1} отсутствует, представляет собой H, галоген или C₁₋₄ алкил, и R^{C2} отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C₁₋₄ алкил, где указанная необязательно замещенная C₁₋₄ алкильная группа необязательно замещена с помощью заместителя, выбранного из -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d;

когда r представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и B, взятая вместе с R^{B1} и R^{B2}, образует связывающую группу, где B представляет собой химическую связь или B представляет собой -галоген(C₁₋₁₀ алкил)-, необязательно замещенный -C₁₋₁₀ алкил-, необязательно замещенный -C₂₋₁₀ алкенил-, необязательно замещенный -C₂₋₁₀ алкинил-, необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-фенил-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- или необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(5-6 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-,

где алкильный фрагмент указанного необязательно замещенного -C₁₋₁₀ алкил-, необязательно замещенного -C₂₋₁₀ алкенил-, необязательно замещенного -C₂₋₁₀ алкинил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₄

алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- или необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(5-6 членный гетероарил- C_{1-4} алкил)- необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C_{1-4} алкил), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$ и $-NR^d SO_2R^c$ и

C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- или необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-(5-6 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(OR^I R^{II})_2$, amino, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси-(C_{2-4} алкокси)-, -(C_{2-4} алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, -(C_{2-4} алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-;

когда s представляет собой 1, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D, взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где D представляет собой -галоген(C_{1-12} алкил)-, необязательно замещенный $-C_{1-12}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_{2-12}$ алкенил-, необязательно замещенный $-C_{2-12}$ алкинил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- NR^a-C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- или необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-(5-6 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-,

где алкильный фрагмент указанного необязательно замещенного $-C_{1-12}$ алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкенил-, необязательно замещенного $-C_{2-12}$ алкинил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- NR^a-C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- или необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(5-6 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C_{1-4} алкил), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$ и $-NR^d SO_2R^c$ и

C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- или необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(5-6 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкила, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси-(C_{2-4} алкокси)-, -(C_{2-4} алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, -(C_{2-4} алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-;

R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, $-CH_2N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)CO(R^f)$, $-CH_2N(R^d)CO(R^f)$, или

один из R^3 и R^5 представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, $-CH_2N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)CO(R^f)$ или $-CH_2N(R^d)CO(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой H, COOH или $-CO_2R^c$;

R^4 и R^6 каждые независимо выбирают из H, галогена, галоген(C_{1-6} алкил), галоген(C_{1-6} алкокси)-, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-NH_2$, $-NR^c R^c$, $-NR^c R^d$, $-COR^c$, $-CO_2R^c$, $-N(R^d)COR^c$, $-N(R^d)SO_2R^c$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-2}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-2}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^c$, $-NR^c R^d$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$ $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$, $-NR^d SO_2R^c$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), гидрокси-(C_{1-4} алкил)-, -(C_{1-4} алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, -(C_{1-4} алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси-(C_{2-4} алкокси)-, -(C_{2-4} алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, -(C_{2-4} алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$,

R^{14} отсутствует, представляет собой H, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с

помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

R^{16} отсутствует, представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкил;

R^{15} и R^{17} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$; или R^{15} и R^{19} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо; или R^{16} и R^{17} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо;

R^{18} и R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, галоген, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$; или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо;

R^a представляет собой H, $-R^c$, $-COR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-CH_2-CO_2R^c$ или $-SO_2NR^cR^d$;

каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)-OH, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-(C₁₋₄ алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)-N(R^e)(R^f), $-(C_{1-4}$ алкил)-O-CO(C₁₋₄ алкил) или $-(C_{1-4}$ алкил)-CO-O-(C₁₋₄ алкил);

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)-OH, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-(C₁₋₄ алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)-N(R^e)(R^f), $-(C_{1-4}$ алкил)-O-CO(C₁₋₄ алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)-CO-O-(C₁₋₄ алкил), необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-фенил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-9-10 членный гетероарил,

где C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил, 5-6 членный гетероарил или 9-10 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного 9-10 членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-фенила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-5-6 членного гетероарила или необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-9-10 членного гетероарила необязательно замещен с помощью 1-

4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $(C_{1-4}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино-, C_{1-4} алкила, галоген $(C_{1-4}$ алкил), галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

каждый R^d независимо представляет собой H, гидрокси или C_{1-4} алкил;

каждый R^e независимо представляет собой H, $(C_{1-4}$ алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил), $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)амино-, $-(C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкокси, $-CO$ (необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил), $-CO-(C_{1-4}$ алкил) (необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил), $-CO$ -(необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил), $-CO-(C_{1-4}$ алкил)-(необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил),

где необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $(C_{1-4}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино-, C_{1-4} алкила, галоген $(C_{1-4}$ алкил), галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси) $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

каждый R^f независимо представляет собой H, гидрокси или $(C_{1-4}$ алкил);

R^g и R^h каждый независимо представляет собой H или $(C_{1-4}$ алкил), или R^g и R^h , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо; и

каждый R^I и R^{II} независимо представляют собой $(C_{1-6}$ алкил)окси-;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S, или X_9 представляет собой N; или

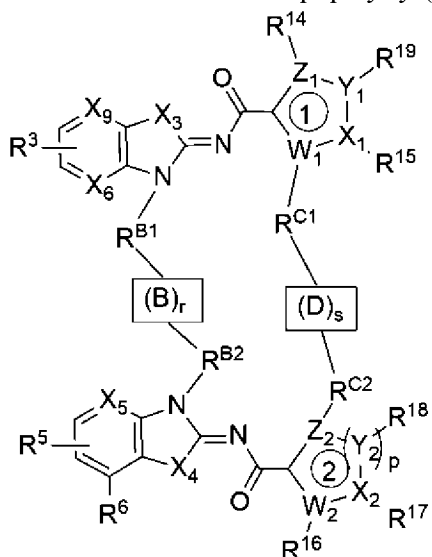
(ii) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, где R^c представляет собой H; или

(iii) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые

представляют собой N, W₂ и X₂ каждые представляют собой C; или (с) W₁ и X₁ каждые представляют собой N, Z₁ и Y₁ каждые представляют собой C; или (d) W₂ и X₂ каждые представляют собой N, Z₂ и Y₂ каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X₅, X₆ и X₉ представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксид, необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил), замещенный (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)амино- или необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-,

где (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил), замещенного (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)амино- или необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), -CON(R^e)(R^f), необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁₋₆ алкил)амино-, (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил)амино-, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, галоген(C₁₋₆ алкил), гидроксид-(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси).

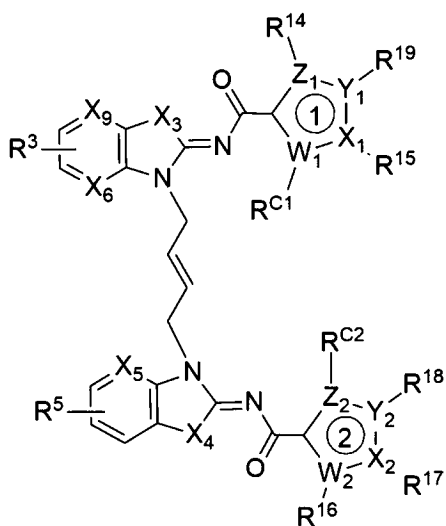
[005] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (IA'), где соединение имеет формулу (IA):



(IA),

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

[006] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V'):



(V')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

X_1 , X_2 , W_1 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S или NR^f ;

X_5 представляет собой N или CR^{A2} ;

X_6 представляет собой N или CR^{A1} ;

X_9 представляет собой N или CH;

R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, $-CH_2N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)CO(R^f)$, $-CH_2N(R^d)CO(R^f)$ или

один из R^3 и R^5 представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, $-CH_2N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)CO(R^f)$ или $-CH_2N(R^d)CO(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой H, $-COOH$ или $-CO_2R^c$;

R^c представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, амина, амина(C_{1-4} алкил)-, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксид, C_{1-4} алкоксид, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$ и $-COOH$;

каждый R^d независимо представляет собой H, гидроксид или C_{1-4} алкил;

R^e выбирают из H, (C_{1-4} алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил) и $-CO_2(C_{1-4}$ алкил);

каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксид или (C_{1-4} алкил);

R^{14} и R^{C2} каждая независимо отсутствуют или представляют собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$,

$-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ и $-\text{OCONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$; R^{16} и R^{C1} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил; и

R^{15} , R^{17} , R^{18} или R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ и $-\text{OCONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

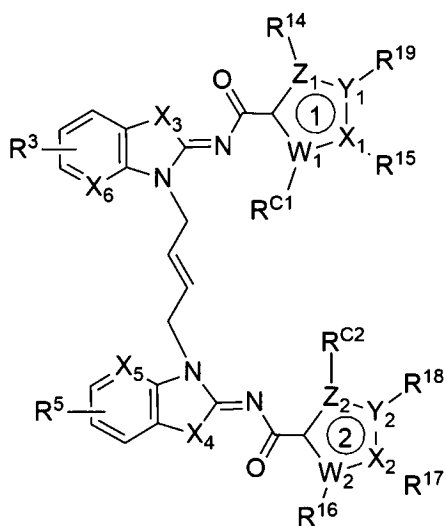
(i) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S, или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ и $-\text{OCONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, где R^{c} представляет собой H; или

(iii) когда (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксид, C_{1-4} алкоксил, $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}})(\text{R}^{\text{f}})$, $-\text{CO}_2(\text{R}^{\text{f}})$, $-\text{CON}(\text{R}^{\text{e}})(\text{R}^{\text{f}})$ и $-\text{COOH}$.

[007] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение принадлежит к формуле (V):



(V),

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

[008] Если не указано иное, то все используемые в настоящем изобретении технические и научные термины имеют те же значения, которые являются общепринятыми для любого из специалистов в области техники, к которой относится это изобретение. Не смотря на то, что при практическом применении или испытании настоящего изобретения могут быть использованы методы и материалы, аналогичные или эквивалентные методам и материалам, описанным в настоящем изобретении, тем не менее, ниже описаны подходящие методы и материалы. Полное содержание всех цитируемых в изобретении публикаций, патентных заявок, патентов и других источников включено в изобретение путем ссылки на них. В случае возникновения несоответствия при определении терминов, определения, приведенные в настоящем изобретении, будут иметь преимущественную силу. Кроме того, приведенные в изобретении материалы, методы и примеры являются только иллюстрациями и никоим образом не ограничивают настоящее изобретение.

[009] Другие характерные черты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из приведенных далее подробного описания и пунктов формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[010] Следует иметь в виду, что упоминания в изобретении соединений любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и их солей распространяются на соединения формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') в форме свободных оснований или в форме их солей, например, в форме их фармацевтически приемлемых солей. Так, в некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединениям любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') в форме свободного основания. В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединениям любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и их солям. В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединениям любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и фармацевтически приемлемые соли thereof.

[011] Соединения, соответствующие любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или их соли, в том числе их фармацевтически приемлемые соли, являются модуляторами STING. Соответственно, в этом изобретении предлагается соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его соль, в том числе его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В этом изобретении предлагается применение соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного терапевтического вещества при лечении STING-опосредованного заболевания или расстройства. В некоторых вариантах осуществления, предлагается соединение по любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его соль, в том числе его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении заболевания, опосредованного агонизмом или антагонизмом STING. В изобретении также предлагается соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его соль, в том числе, его фармацевтически приемлемая соль, для применения в производстве лекарственного препарата для лечения STING-опосредованного заболевания или расстройства.

[012] Изобретение также относится к способу модулирования STING, где способ включает контактирование клетки с соединением, соответствующим любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или с его солью, в том числе с его фармацевтически приемлемой солью. Изобретение также относится к способу лечения STING-опосредованного заболевания или расстройства, который включает введение терапевтически эффективное количество соединения, соответствующего любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его соли, в том числе его фармацевтически приемлемой соли, пациенту (человеку или другому млекопитающему), нуждающемуся в этом. Такие STING-опосредованные заболевания или расстройства включают воспалительные, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, рак и предраковые синдромы. Кроме того, модуляторы STING могут применяться в качестве иммуногенной композиции или вакцинных адъювантов.

[013] Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, соответствующее любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его соль, в том числе его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения STING-опосредованного заболевания или расстройства, где композиция включает соединение, соответствующее любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), его соль, в том числе его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Определения

[014] Химические названия, предлагаемые для описанных в изобретении промежуточных соединений и/или соединений по настоящему изобретению, могут

относиться к любой одной из таутомерных форм таких соединений (в некоторых случаях такие альтернативные названия предлагаются в экспериментальной части). Следует иметь в виду, что предполагается, что любая ссылка на названное соединение (промежуточное соединение или соединение согласно настоящему изобретению) или на изображенную структуру соединения (промежуточного соединения или соединения по настоящему изобретению) включает в себя все таутомерные формы, в том числе цвиттерионные формы, таких соединений и любую их смесь.

[015] Следует иметь в виду, что в любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), $\textcircled{1}$, в случае присутствия, обозначает кольцо 1, которое может быть определено в соответствии с различными вариантами осуществления, описанными в изобретении; и $\textcircled{2}$, в случае присутствия, обозначает кольцо 2, которое может быть определено в соответствии с различными вариантами осуществления, описанными в изобретении.

[016] Следует иметь в виду, что предполагается, что варианты осуществления для соединения формулы (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') включают в себя, в соответствующих случаях, формулу (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') и (V').

[017] Следует иметь в виду, что, в соответствующих случаях, термины "в некоторых вариантах осуществления", "в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения" и "в некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению" могут применяться взаимозаменяемо.

[018] Используемый в изобретении термин "алкил" представляет насыщенную, линейную или разветвленную углеводородную группу, имеющую указанное число углеродных атомов. Термин "C₁₋₄ алкил" относится к линейному или разветвленному алкильному фрагменту, включающему от 1 до 4 углеродных атомов. Примеры алкилов включают, но этим не ограничивая, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, вторбутил, третбутил, пентил и гексил.

[019] Когда замещающий термин, такой как "алкил", используют в комбинации с другим замещающим термином, например, как в случае "гидрокси(C₁₋₄ алкил)", предполагается, что связывающий замещающий термин (например, алкил) включает в себя двухвалентный фрагмент, где точка присоединения проходит через этот связывающий заместитель. Примеры групп "гидрокси(C₁₋₄ алкил)" включают, но этим не ограничивая, гидроксиметил, гидроксипентил и гидроксизопропил.

[020] Используемый в изобретении термин "галоген(алкил)" представляет насыщенную, линейную или разветвленную углеводородную группу, имеющую указанное число (n) углеродных атомов и один или более (вплоть до 2n+1) атомов галогена. Например, термин "галоген(C₁₋₄ алкил)" представляет группу, имеющую один или более атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или различными, на одном или более углеродных атомах алкильного фрагмента, включающего от 1 до 4 углеродных атомов.

Примеры групп "галоген(C₁₋₄ алкил)" включают, но этим не ограничивая, -CF₃ (трифторметил), -CCl₃ (трихлорметил), 1,1-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил и гексафторизопропил.

[021] Используемый в изобретении термин "алкенил" относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей указанное число углеродных атомов и, по меньшей мере, от 1 до 3 двойных связей углерод-углерод. Примеры включают этенил и пропенил.

[022] Используемый в изобретении термин "алкинил" относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей указанное число углеродных атомов и, по меньшей мере, от 1 до 3 тройных связей углерод-углерод. Примеры включают этинил и пропилил.

[023] Используемый в изобретении термин "алкокси-" или "(алкил)окси-" относится к группе "алкил-окси-", включающей алкильный фрагмент, имеющий указанное число углеродных атомов, присоединенный через связывающий атом кислорода. Например, термин "C₁₋₄ алкокси-" представляет насыщенный, линейный или разветвленный углеводородный фрагмент, имеющий, по меньшей мере, от 1 до 4 углеродных атомов, присоединенный через связывающий атом кислорода. Примеры групп "C₁₋₄ алкокси-" или "(C₁₋₄ алкил)окси-" включают, но этим не ограничивая, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, вторбутокси и третбутокси.

[024] Используемый в изобретении термин "галоген(алкокси)-" представляет насыщенную, линейную или разветвленную углеводородную группу, имеющую указанное число (n) углеродных атомов и один или более (вплоть до 2n+1) атомов галогена, присоединенную через связывающий атом кислорода. Например, термин "галоген(C₁₋₄ алкокси)-" относится к группе "галогеналкил-окси-", включающей фрагмент "галоген(C₁₋₄ алкил)", присоединенный через связывающий атом кислорода. Примеры групп "галоген(C₁₋₄ алкокси)-" включают, но этим не ограничивая, -OCHF₂ (дифторметокси), -OCF₃ (трифторметокси), -OCH₂CF₃ (трифторэтокси) и -OCH(CF₃)₂ (гексафторизопропокси).

[025] Используемый в изобретении термин "амино" относится к заместителю, включающему, по меньшей мере, один атом азота. Конкретно, термин "амино" включает в себя заместители -NH₂, -NH(C₁₋₄ алкил), алкиламино, или (C₁₋₄ алкил)амино- или (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино- или диалкиламино, амид-, карбамид-, мочевины и сульфамид.

[026] Используемый в изобретении термин "карбоциклическая группа или фрагмент" относится к циклической группе или фрагменту, в котором кольцевыми атомами являются углеродные атомы, и который может быть насыщенным, частично ненасыщенным (неароматическим) или полностью ненасыщенным (ароматическим).

[027] Используемый в изобретении термин "циклоалкил" относится к неароматической, насыщенной углеводородной кольцевой группе, включающей указанное число углеродных атомов в кольце. Например, термин "C₃₋₆ циклоалкил" относится к циклической группе, имеющей от трех до шести кольцевых углеродных

атомов. Примеры групп "C₃₋₆ циклоалкил" включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[028] Используемый в изобретении термин "гетероциклическая группа или фрагмент" относится к циклической группе или фрагменту, имеющему, в качестве атомов в кольце, атомы, по меньшей мере, двух различных элементов, где циклическая группа или фрагмент могут быть насыщенными, частично ненасыщенными (неароматическими) или полностью ненасыщенными (ароматическими).

[029] Используемый в изобретении термин "гетероатом" относится к атому азота, серы или кислорода, например, к атому азота или атому кислорода.

[030] Используемый в изобретении термин "гетероциклоалкил" относится к неароматической, моноциклической или бициклической группе, включающей 3-10 кольцевых атомов и включающей один или более (обычно, один или два) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота. Точка присоединения гетероциклоалкильной группы может находиться на любом подходящем атоме углерода или азота.

[031] Примеры групп "гетероциклоалкил" включают, но этим не ограничивая, азиридинил, тиранил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, 1,3-диоксоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-оксатиоланил, 1,3-оксатианил, 1,3- дитианил, 1,4-оксатиоланил, 1,4-оксатианил, 1,4-дитианил, морфолинил, тиоморфолинил и гексагидро-1,1,4-дiazepинил.

[032] Примеры групп "4-членный гетероциклоалкил" включают оксетанил, тиетанил и азетидинил.

[033] Используемый в изобретении термин "5-6 членный гетероциклоалкил" относится к насыщенной моноциклической группе, включающей 5 или 6 кольцевых атомов, которая включает один или два гетероатома, выбранных независимо из кислорода, серы и азота. Иллюстративные примеры 5-6 членных гетероциклоалкильных групп включают, но этим не ограничивая, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил.

[034] Используемый в изобретении термин "гетероарил" относится к ароматической моноциклической или бициклической группе, включающей от 5 до 10 кольцевых атомов, в том числе от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где, по меньшей мере, часть группы является ароматической. Например, этот термин охватывает бициклические гетероциклические арильные группы, включающие либо фенильное кольцо, конденсированное с гетероциклическим фрагментом, либо гетероарильный кольцевой фрагмент, конденсированный с карбоциклическим фрагментом. Точка присоединения гетероарильной группы может находиться на любом подходящем атоме углерода или атоме азота.

[035] Используемый в изобретении термин "5-6 членный гетероарил" относится к ароматической моноциклической группе, включающей 5 или 6 кольцевых атомов, в том числе, по меньшей мере, один атом углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Выбранные 5-членные гетероарильные группы содержат один кольцевой гетероатом азота, кислорода или серы и, необязательно, содержит 1, 2 или 3 дополнительных кольцевых атомов азота. Выбранные 6-членные гетероарильные группы содержат 1, 2 или 3 кольцевых гетероатомов азота. Примеры 5-членных гетероарильных групп включают фурил (фуранил), тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, оксазолил, изоксазолил и оксадиазолил. Выбранные 6-членные гетероарильные группы включают пиридинил (пиридил), пиразинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил.

[036] Используемый в изобретении термин "9-10 членный гетероарил" относится к ароматической бициклической группе, включающей 9 или 10 кольцевых атомов, в том числе от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры 9-членных гетероарильных (6,5-конденсированных гетероарильных) групп включают бензотиенил, бензофуранил, индолил, индолинил (дигидроиндолил), изоиндолил, изоиндолинил, индазолил, изобензофурил, 2,3-дигидробензофурил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пуринил, имидазопиридинил, пиразолопиридинил, триазолопиридинил и 1,3-бензодиоксолил.

[037] Примеры 10-членных гетероарильных (6,6-конденсированных гетероарильных) групп включают, но этим не ограничивая, хинолинил (хинолил), изохинолил, фталазинил, нафтридинил (1,5-нафтридинил, 1,6-нафтридинил, 1,7-нафтридинил, 1,8-нафтридинил), хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил (тетрагидрохинолинил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил (тетрагидроизохинолинил), циннолинил, птеридинил и 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил.

[038] Используемый в изобретении термин "галоген" относится к радикалу галогена, например, к заместителям фтору, хлору, бромю или йоду.

[039] Используемый в изобретении термин "оксо" относится к фрагменту с кислородом, в котором кислород присоединен с помощью двойной связи, например, в случае непосредственного присоединения к атому углерода образуется карбонильный фрагмент (C=O).

[040] Предполагается, что используемый в изобретении термин "гидрокси" или "гидроксил" обозначает радикал -ОН.

[041] Используемый в изобретении термин "циано" относится к нитрильной группе $-C\equiv N$.

[042] Используемый в изобретении термин "необязательно замещенный" указывает, что группа (такая как алкильная, циклоалкильная, алкоксильная, гетероциклоалкильная, арильная или гетероарильная группа) или кольцо или фрагмент

могут быть незамещенными, или группа, кольцо или фрагмент могут быть замещенными с помощью одного или более предлагаемых в изобретении заместителей, которые определены при описаниях заместителей (A, R³, и так далее). В случае, когда группы могут быть выбраны из числа альтернативных групп, выбранные группы могут быть одинаковыми или различными.

[043] Используемый в изобретении термин "независимо" означает, что выбирают более чем один заместитель из числа возможных заместителей, и эти заместители могут быть одинаковыми или различными.

[044] Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемый" относится к тем соединениям, материалам, композициям и лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки могут использоваться при контакте с тканями людей или животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения или другой проблемы или осложнения в соответствии с обоснованным соотношением польза/риск.

[045] Длина связывающих групп, определенных в изобретении, представляет наименьшее число атомов в прямой цепи, состоящей из -R^{B1}-B-R^{B2}- и/или -R^{C1}-D-R^{C2}-. Например, когда B представляет собой необязательно замещенный фенил, связывающая группа -R^{B1}-B-R^{B2}- может быть представлена как -(CH₂)-фенил-(CH₂)-. Эту связывающую группу характеризуют как 4-членную связывающую группу, когда 2 фрагмента -(CH₂)- расположены на смежных углеродных атомах фенильного кольца (1,2-замещенный фенил).

[046] В некоторых вариантах осуществления, эту связывающую группу характеризуют как 6-членную связывающую группу, когда 2 фрагмента -(CH₂)- замещены в пара-положениях на фенильном кольце (1,4-замещенный фенил). Следует иметь в виду, что любая алкильная, алкенильная или алкинильная группа или фрагмент для B или D представляет собой линейную или разветвленную алкильную, алкенильную или алкинильную группу или фрагмент. Например, связывающая группа -R^{B1}-B-R^{B2}-, где B представляет собой -C₁₋₁₀ алкил-, может содержать 8-членную связывающую группы, имеющую разветвленную группу (C₁₋₄ алкил) или 2-4 разветвленных группы (C₁₋₃ алкил), например, 4 разветвленных метильных группы (2 геминальных диметильных группы) или 2 разветвленных метильных группы.

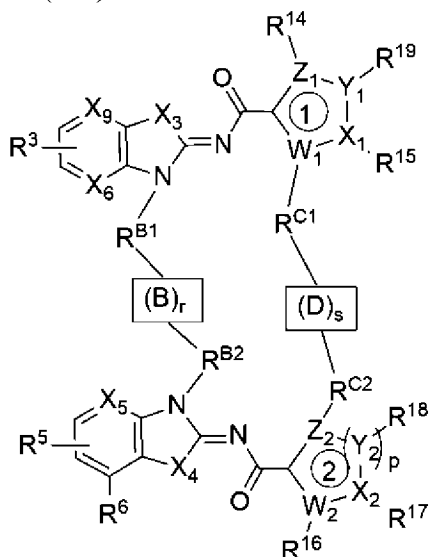
[047] Используемый в изобретении термин "соединение (соединения) по изобретению" или "соединение (соединения) по этому изобретению" обозначает определенное в изобретении соединение формулы (I'), формулы (IA'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V') в любой форме, то есть в любой таутомерной форме, любой изомерной форме, любой солевой или несольевой форме (например, в форме свободной кислоты или в форме свободного основания, или в форме соли, в частности, в форме фармацевтически приемлемой соли) и в любой физической форме (например, в том числе нетвердые формы (например, жидкие или полужидкие формы) и твердые формы (например, аморфные или кристаллические формы, конкретные

полиморфные формы, сольватные формы, в том числе гидратные формы (например, моно-, ди- и полу- гидраты)) и смеси различных форм.

[048] Соответственно, настоящее изобретение включает соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), определенных в изобретении, в любой их солевой или несольевой форме и любой их физической форме и смеси их различных форм. Поскольку такие соединения входят в объем настоящего изобретения, то следует иметь в виду, что соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), определенных в изобретении, в любой их солевой или несольевой форме и любой их физической форме могут иметь различные уровни активности, различные степени биологической доступности и различную пригодность к обработке для приготовления лекарственных форм.

Соединение по настоящему изобретению

[049] В некоторых аспектах, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (IA')



(IA')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

$W_1, X_1, Y_1, Z_1, W_2, X_2, Y_2$ и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C или N;

X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S или NR^f ;

X_5 представляет собой N или CR^{A2} ;

X_6 представляет собой N или CR^{A1} ;

X_9 представляет собой N или CR^4 ;

r и s каждый независимо представляет собой 0 или 1;

p представляет собой 1 или 2;

суммарно r и s составляют 1 или 2;

R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H, галоген, амина, амина(C_{1-4} алкил)-, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2 R^f$, $-N(R^f)COR^b$, -

$N(R^g)SO_2(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид-, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид-, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген(C_{1-6} алкил), гидроксид-(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид-(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-C_{1-4}$ алкил-(C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-;

когда g представляет собой 0, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, галоген(C_{1-6} алкил), необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил,

где указанный необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, нитро-, $-R^c$, $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^c$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$ и $-NR^d SO_2R^c$;

когда s представляет собой 0, R^{C1} отсутствует, представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и R^{C2} отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанная необязательно замещенная C_{1-4} алкильная группа необязательно замещена с помощью заместителя, выбранного из $-OR^c$, $-NR^c R^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NR^c R^d$ и $-OCONR^c R^d$;

когда g представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и B , взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует связывающую группу, где B представляет собой химическую связь или B представляет собой -галоген(C_{1-10} алкил)-, необязательно

замещенный $-C_{1-10}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_{2-10}$ алкенил-, необязательно замещенный $-C_{2-10}$ алкинил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- NR^a-C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил- $(C_{3-6}$ циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил- $(4-6$ членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- или необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил- $(5-6$ членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-,

где алкильный фрагмент указанного необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкил-, необязательно замещенного $-C_{2-10}$ алкенил-, необязательно замещенного $-C_{2-10}$ алкинил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- NR^a-C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- $(C_{3-6}$ циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- $(4-6$ членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- или необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- $(5-6$ членный гетероарил- C_{1-4} алкил)- необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C_{1-4} алкил), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$ и $-NR^d SO_2R^c$ и

C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- $(C_{3-6}$ циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- $(4-6$ членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- или необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- $(5-6$ членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(OR^I R^{II})_2$, amino, $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $(C_{1-4}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ и C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-;

когда s представляет собой 1, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N , R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где D представляет собой -галоген(C_{1-12} алкил)-, необязательно замещенный $-C_{1-12}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_{2-12}$ алкенил-, необязательно замещенный $-C_{2-12}$ алкинил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- NR^a-C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- $(C_{3-6}$ циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- $(4-6$ членный

гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- или необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-(5-6 членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-,

где алкильный фрагмент указанного необязательно замещенного -C₁₋₁₂ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкенил-, необязательно замещенного -C₂₋₁₂ алкинил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-фенил-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- или необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-(5-6 членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C₁₋₄ алкил), -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c и -NR^dSO₂R^c и

C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-фенил-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- или необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-(5-6 членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, -O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(R^IR^{II})₂, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, C₁₋₄ алкил, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидрокси-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂ и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-;

R³ и R⁵ каждый независимо представляет собой -CON(R^d)(R^f), -CH₂N(R^d)(R^f), -N(R^d)(R^f), -N(R^d)CO(R^f), -CH₂N(R^d)CO(R^f), или

один из R³ и R⁵ представляет собой -CON(R^d)(R^f), -CH₂N(R^d)(R^f), -N(R^d)(R^f), -N(R^d)CO(R^f) или -CH₂N(R^d)CO(R^f), а другой из R³ и R⁵ представляет собой H, COOH или -CO₂R^c;

R⁴ и R⁶ каждая независимо выбирают из H, галогена, галоген(C₁₋₆ алкил), галоген(C₁₋₆ алкокси)-, гидрокси, -O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(R^IR^{II})₂, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(C₁₋₂ алкил)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(C₁₋₂ алкил)-N(R^h)(R^f), необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил), необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)амино- и необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-,

где (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил), необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)амино- и необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -

$\text{NR}^{\text{d}}\text{COR}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{d}}\text{SOR}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{d}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{c}}$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксигруппы, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}})_2$, амина, $(\text{C}_{1-4}$ алкил)амино-, $(\text{C}_{1-4}$ алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), гидроксигруппа- $(\text{C}_{1-4}$ алкил)-, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}})_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксигруппа- $(\text{C}_{2-4}$ алкокси)-, $-(\text{C}_{2-4}$ алкокси)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{C}_{2-4}$ алкокси)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}})_2$, C_{1-4} алкокси- $(\text{C}_{1-4}$ алкокси)-, $-\text{COR}^{\text{d}}$, $-\text{CON}(\text{R}^{\text{d}})(\text{R}^{\text{f}})$ и $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{d}}$,

R^{14} отсутствует, представляет собой H, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ и $-\text{OCONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$;

R^{16} отсутствует, представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкил;

R^{15} и R^{17} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ и $-\text{OCONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$; или R^{15} и R^{19} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо; или R^{16} и R^{17} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо;

R^{18} и R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, галоген, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-\text{OR}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ и $-\text{OCONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$; или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо;

R^{a} представляет собой H, $-\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{COR}^{\text{c}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{SOR}^{\text{c}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$ или $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$;

каждый R^{b} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-OH, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}})_2$, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{O}-(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{N}(\text{R}^{\text{e}})(\text{R}^{\text{f}})$, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{O}-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ алкил) или $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_{1-4}$ алкил);

каждый R^{c} независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-OH, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}})_2$, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{O}-(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{N}(\text{R}^{\text{e}})(\text{R}^{\text{f}})$, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{O}-\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)- $\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_{1-4}$ алкил), необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил, необязательно замещенный $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный $-\text{C}_{1-4}$

алкил-фенил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-9-10 членный гетероарил,

где C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил, 5-6 членный гетероарил или 9-10 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного 9-10 членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-фенила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-5-6 членного гетероарила или необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-9-10 членного гетероарила необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амина, $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $(C_{1-4}$ алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

каждый R^d независимо представляет собой H, гидроксид или C_{1-4} алкил;

каждый R^e независимо представляет собой H, $(C_{1-4}$ алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил), $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)амино-, $-(C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкокси-, $-CO-$ (необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил), $-CO-(C_{1-4}$ алкил)-

(необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил), $-CO-$ (необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил), $-CO-(C_{1-4}$ алкил)-

(необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил),

где необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амина, $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $(C_{1-4}$ алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $(C_{2-4}$ алкокси) $O-P(O)(OH)_2$, $(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксид или $(C_{1-4}$ алкил);

R^g и R^h каждый независимо представляет собой H или $(C_{1-4}$ алкил), или R^g и R^h , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо; и

каждый R^I и R^{II} независимо представляют собой $(C_{1-6}$ алкил)окси-;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c)

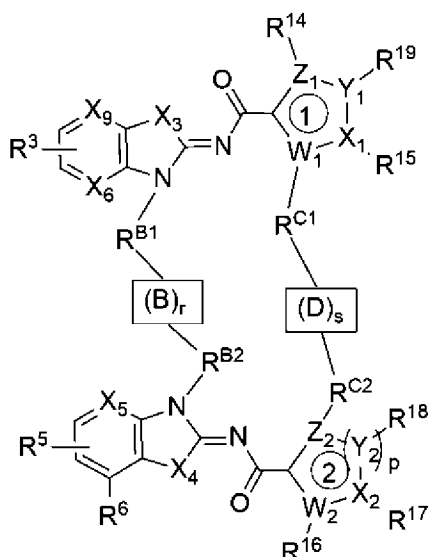
Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S, или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1, Z_2, Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1, W_2, X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1, W_2, X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1, Z_2, Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, где R^c представляет собой H; или

(iii) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из $X_5, X_6,$ и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксильный, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидрокси-, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси-, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амино-, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксильный-(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксильный- (C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C_{1-4} алкил- (C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси- (C_{1-4} алкокси)-.

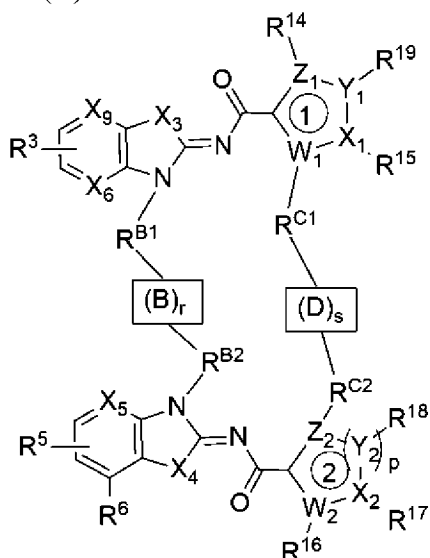
[050] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (IA'), где соединение имеет формулу (IA):



(IA),

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

[051] В некоторых аспектах, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (I')



(I')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

$W_1, X_1, Y_1, Z_1, W_2, X_2, Y_2, Z_2, r, s, X_3, X_4, X_5, X_6, X_9, R^3, R^5, R^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^I$ и R^{II} каждые независимо определены для формулы (IA');

когда r представляет собой 0, R^{B1} и R^{B2} каждые независимо определены для формулы (IA');

когда s представляет собой 0, R^{C1} определен для формулы (IA');

когда r представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой - CH_2- , и B , взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует связывающую группу, где B представляет собой химическую связь или B определена для формулы (IA');

когда s представляет собой 1, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D, взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где D определен для формулы (IA');

R^{16} отсутствует, представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкил;

R^{15} и R^{17} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, или R^{15} и R^{19} взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо;

R^{18} и R^{19} каждые независимо определены для формулы (IA'); или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо;

R^g и R^h каждые независимо определены для формулы (IA'), или R^g и R^h , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо; и

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii) формулы (IA').

[052] В некоторых аспектах, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (I') или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляют собой S; или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, где R^c представляет собой H; или

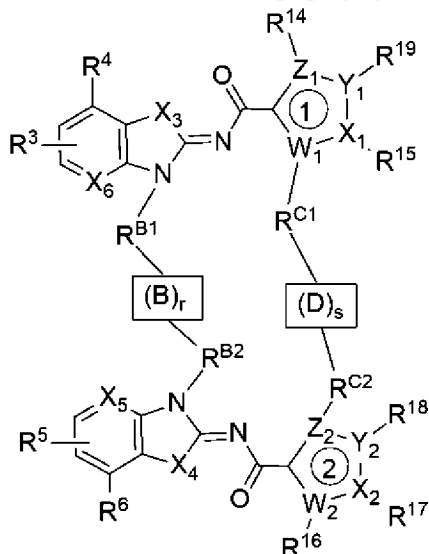
(iii) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере,

один из X_5 , X_6 и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляют собой гидроксигруппы, замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного замещенного (C_{1-6} алкил) и замещенного (C_{1-6} алкил)окси- замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксигруппы-(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксигруппы-(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C_{1-4} алкил-(C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-;

и (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксигруппы-(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксигруппы-(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C_{1-4} алкил-(C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

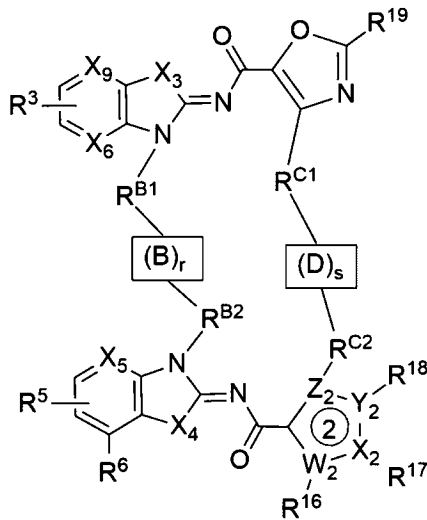
[053] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I'), где соединение имеет формулу (I):



(I),

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

[054] В некоторых аспектах, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (II')



(II')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

W_2 , X_2 , Y_2 , Z_2 , r , s , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_9 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^I и R^{II} каждые независимо определены в формуле (IA');

когда r представляет собой 0, R^{B1} и R^{B2} каждые независимо определены в формуле (IA');

когда s представляет собой 0, R^{C1} определен в формуле (IA');

когда r представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и B , взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует связывающую группу, где B представляет собой химическую связь или B определена в формуле (IA');

когда s представляет собой 1, Z_2 представляет собой C и N , R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где D определен в формуле (IA');

R^{16} отсутствует, представляет собой H , галоген или C_{1-4} алкил;

R^{17} отсутствует, представляет собой H , циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

R^{18} отсутствует, представляет собой H , галоген, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$; или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо;

R^{19} отсутствует, представляет собой H, галоген, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, и

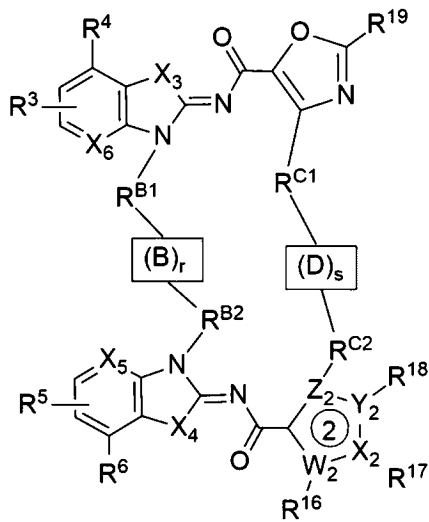
R^g и R^h каждые независимо определены в формуле (IA'), или R^g и R^h , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

[055] В некоторых аспектах, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (II') или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, при условии, что когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой гидроксильный, замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного замещенного (C_{1-6} алкил) и замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксильный, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксильный-(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксильный- (C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C_{1-4} алкил- (C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси- (C_{1-4} алкокси)-;

и (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксильный, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещены с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксильный, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксильный- (C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксильный- (C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C_{1-4} алкил- (C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси- (C_{1-4} алкокси)-.

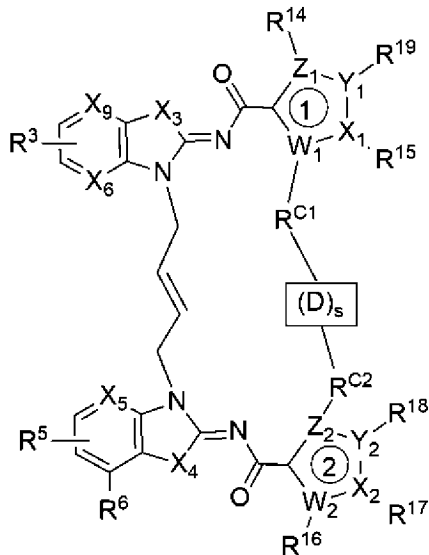
[056] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (II'), где соединение имеет формулу (II):



(II),

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

[057] В некоторых аспектах, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (III')



(III')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

$W_1, X_1, Y_1, Z_1, W_2, X_2, Y_2, Z_2, s, X_3, X_4, X_5, X_6, X_9, R^3, R^4, R^5, R^6, R^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^I,$ и R^{II} каждые независимо определены в формуле (IA');

когда s представляет собой 0, R^{C1} определен в формуле (IA');

когда s представляет собой 1, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D, взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где D определен в формуле (IA');

R^{16} отсутствует, представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкил;

R^{15} и R^{17} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из

галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, или R^{15} и R^{19} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо;

R^{18} и R^{19} каждые независимо определены в изобретении; или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо; и

R^g и R^h каждые независимо определены в формуле (IA'), или R^g и R^h , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо; и при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

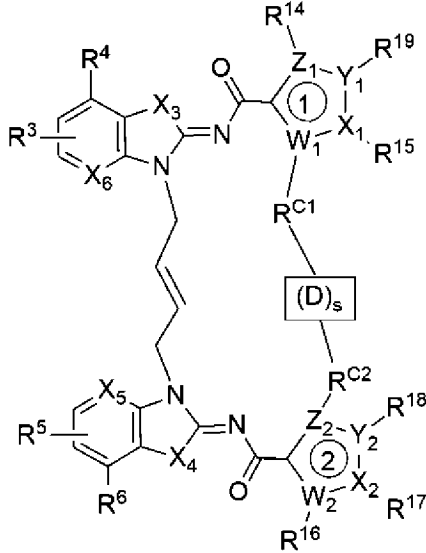
(i) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S; или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда s представляет собой 0, (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, где R^c представляет собой H; или

(iii) когда s представляет собой 0, (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 , и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидрокси, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген(C_{1-6} алкил), гидрокси-(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$,

галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидрокси-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

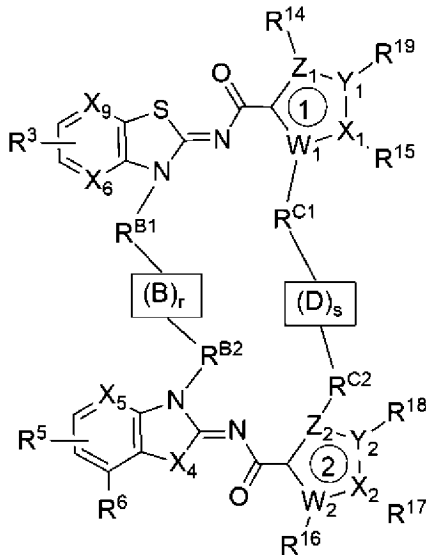
[058] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (III'), где соединение имеет формулу (III):



(III),

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

[059] В некоторых аспектах, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (IV')



(IV')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

W₁, X₁, Y₁, Z₁, W₂, X₂, Y₂, Z₂, r, s, X₃, X₄, X₅, X₆, X₉, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁴, R¹⁸, R¹⁹, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^I, и R^{II} каждые независимо определены в формуле (IA')

когда r представляет собой 0, R^{B1} и R^{B2} каждые независимо определены в формуле (IA');

когда s представляет собой 0, R^{C1} определен в формуле (IA');

когда r представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и B , взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует связывающую группу, где B представляет собой химическую связь или B определена в формуле (IA');

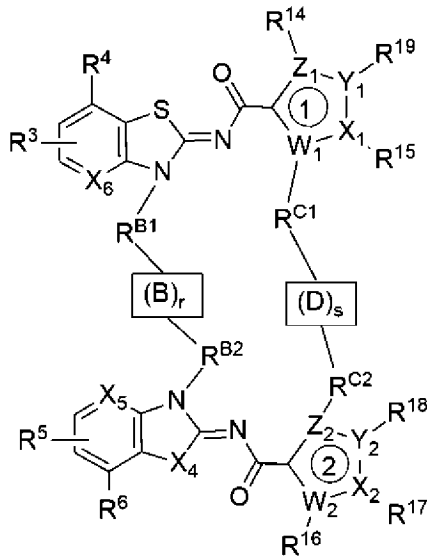
когда s представляет собой 1, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N , R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где D определен в формуле (IA');

R^{16} отсутствует, представляет собой H , галоген или C_{1-4} алкил;

R^{15} и R^{17} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H , циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$; или R^{15} и R^{19} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо; и

R^g и R^h каждые независимо определены в формуле (IA'), или R^g и R^h , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

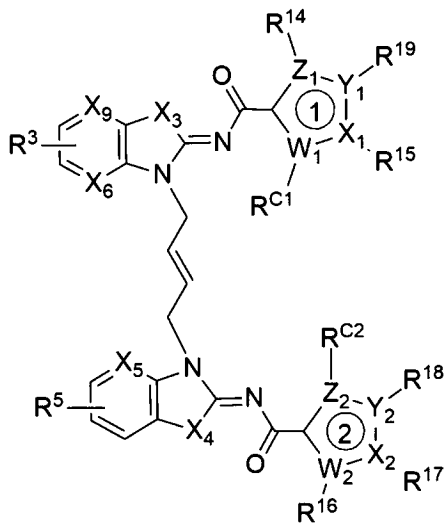
[060] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (IV'), где соединение имеет формулу (IV):



(IV),

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

[061] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V):



(V')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

X_1 , X_2 , W_1 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S или NR^f ;

X_5 представляет собой N или CR^{A2} ;

X_6 представляет собой N или CR^{A1} ;

X_9 представляет собой N или CH;

R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, $-CH_2N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)CO(R^f)$, $-CH_2N(R^d)CO(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, $-CH_2N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)CO(R^f)$ или $-CH_2N(R^d)CO(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой H, $-COOH$ или $-CO_2R^c$;

R^c представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, amino, amino(C_{1-4} алкил)-, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксид, C_{1-4} алкоксид, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$ и $-COOH$;

каждый R^d независимо представляет собой H, гидроксид или C_{1-4} алкил;

R^e выбирают из H, (C_{1-4} алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил) и $-CO_2(C_{1-4}$ алкил);

каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксид или (C_{1-4} алкил);

R^{14} и R^{C2} каждые независимо отсутствуют или представляют собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

R^{16} и R^{C1} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил; и

R^{15} , R^{17} , R^{18} или R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

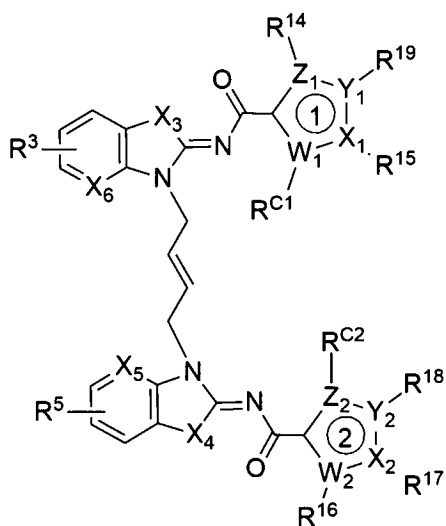
(i) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S; или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, где R^c представляет собой H; или

(iii) когда (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 , и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксид, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$ и $-COOH$.

[062] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение принадлежит к формуле (V):



(V),

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

[063] В некоторых аспектах, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (I'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C или N;

X_1 , X_2 , W_1 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2 R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4} \text{ алкил})$, $-N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4} \text{ алкил})-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксид(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4} \text{ алкокси})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4} \text{ алкокси})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-;

и при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c)

Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S; или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, где R^c представляет собой H; или

(iii) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 , и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксиль, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксиль, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксиль, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксиль-(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксиль-(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C_{1-4} алкил-(C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

[064] В некоторых аспектах, в настоящем изобретении предлагается соединение формулы (I') или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксиль, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксигруппы, амино-, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксигруппы-(C_{1-4} алкил)-, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксигруппы-(C_{2-4} алкокси)- и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-;

когда g представляет собой 0, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, галоген(C_{1-6} алкил), необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил,

где указанный необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, нитро-, $-R^c$, $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$ и $-NR^dSO_2R^c$;

когда g представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и B , взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует связывающую группу, где B представляет собой химическую связь или B представляет собой -галоген(C_{1-10} алкил)-, необязательно замещенный $-C_{1-10}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_{2-10}$ алкенил-, необязательно замещенный $-C_{2-10}$ алкинил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- NR^a-C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- или необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-(5-6 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-,

где алкильный фрагмент указанного необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкил-, необязательно замещенного $-C_{2-10}$ алкенил-, необязательно замещенного $-C_{2-10}$ алкинил-,

необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- NR^a-C_{1-6} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- или обязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(5-6 членный гетероарил- C_{1-4} алкил)- обязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C_{1-4} алкил), -OH, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$ и $-NR^dSO_2R^c$ и

C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарильный фрагмент указанного обязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, обязательно замещенного фенила, обязательно замещенного 4-6 членного гетероциклоалкила, обязательно замещенного 5-6 членного гетероарила, обязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- или обязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(5-6 членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- обязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, амина, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси-(C_{2-4} алкокси)- и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-;

когда s представляет собой 1, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D, взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где D представляет собой -галоген(C_{1-12} алкил)-, обязательно замещенный $-C_{1-12}$ алкил-, обязательно замещенный $-C_{2-12}$ алкенил-, обязательно замещенный $-C_{2-12}$ алкинил-, обязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- NR^a-C_{1-6} алкил-, обязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- или обязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-(5-6 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-,

где алкильный фрагмент указанного обязательно замещенного $-C_{1-12}$ алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкенил-, обязательно замещенного $-C_{2-12}$ алкинил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- NR^a-C_{1-6} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- или обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(5-6 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- обязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C_{1-4} алкил), -OH, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, -

CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c и -NR^dSO₂R^c и

C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-фенил-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- или необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-(5-6 членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, амино, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, C₁₋₄ алкил, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-;

R⁴ и R⁶ каждые независимо выбирают из H, галогена, галоген(C₁₋₆ алкил), галоген(C₁₋₆ алкокси)-, гидроксид, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(C₁₋₂ алкил)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(C₁₋₂ алкил)-N(R^h)(R^f), необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил), необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)амино- и необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-,

где (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил), необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)амино- и необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероциклоалкила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, амино, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, C₁₋₄ алкил, галоген(C₁₋₄ алкил), гидроксид-(C₁₋₄ алкил)-, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) и -CO₂R^d;

каждый R^b независимо представляет собой C₁₋₄ алкил, галоген(C₁₋₄ алкил), -(C₁₋₄ алкил)-OH, -(C₁₋₄ алкил)-O-(C₁₋₄ алкил), -(C₁₋₄ алкил)-N(R^e)(R^f), -(C₁₋₄ алкил)-O-CO(C₁₋₄ алкил) или -(C₁₋₄ алкил)-CO-O-(C₁₋₄ алкил);

каждый R^c независимо представляет собой H, C₁₋₄ алкил, галоген(C₁₋₄ алкил), -(C₁₋₄ алкил)-OH, -(C₁₋₄ алкил)-O-(C₁₋₄ алкил), -(C₁₋₄ алкил)-N(R^e)(R^f), -(C₁₋₄ алкил)-O-CO(C₁₋₄ алкил), -(C₁₋₄ алкил)-CO-O-(C₁₋₄ алкил), необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-C₃₋₆

циклоалкил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-фенил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-9-10 членный гетероарил,

где C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил, 5-6 членный гетероарил или 9-10 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного 9-10 членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-фенила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-5-6 членного гетероарила или необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-9-10 членного гетероарила необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, amino-, $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $(C_{1-4}$ алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси-(C_{2-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$; и

каждый R^e независимо представляет собой H, $(C_{1-4}$ алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил), $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-CO$ - (необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил), $-CO$ -(C_{1-4} алкил)- (необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил), $-CO$ - (необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил), $-CO$ -(C_{1-4} алкил)- (необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил),

где необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, amino-, $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $(C_{1-4}$ алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси-(C_{2-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$; при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S; или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то

тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, где R^c представляет собой H; или

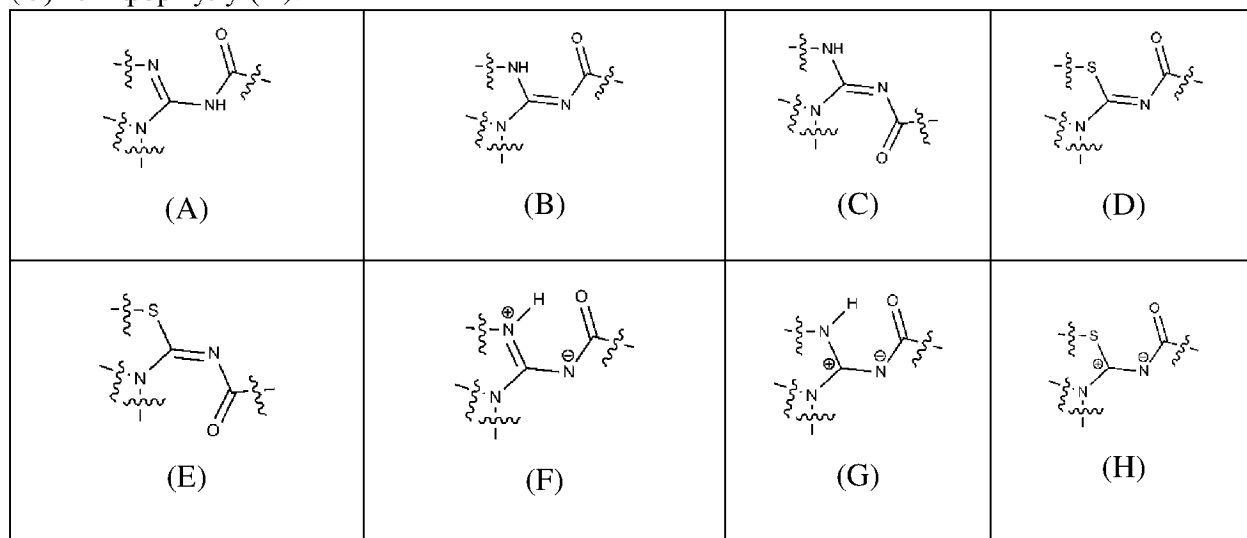
(iii) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 , и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)-NH₂, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксид(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{2-4}$ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C_{1-4} алкил-(C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

[065] Предполагается, что предлагаемые в изобретении альтернативные определения для различных групп и замещающих групп в формуле (I'), формуле (IA'), формуле (II'), формуле (III'), формуле (IV'), или формуле (V') индивидуально описывают каждый вид соединения, раскрытого в изобретении, а также группы одного или более видов изобретения. Объем этого изобретения включает любую комбинацию этих определений группы или замещающей группы. Для специалистов в этой области является очевидным, что соединениями по изобретению являются только те соединения, по поводу которых предполагается, что они являются "химически стабильными".

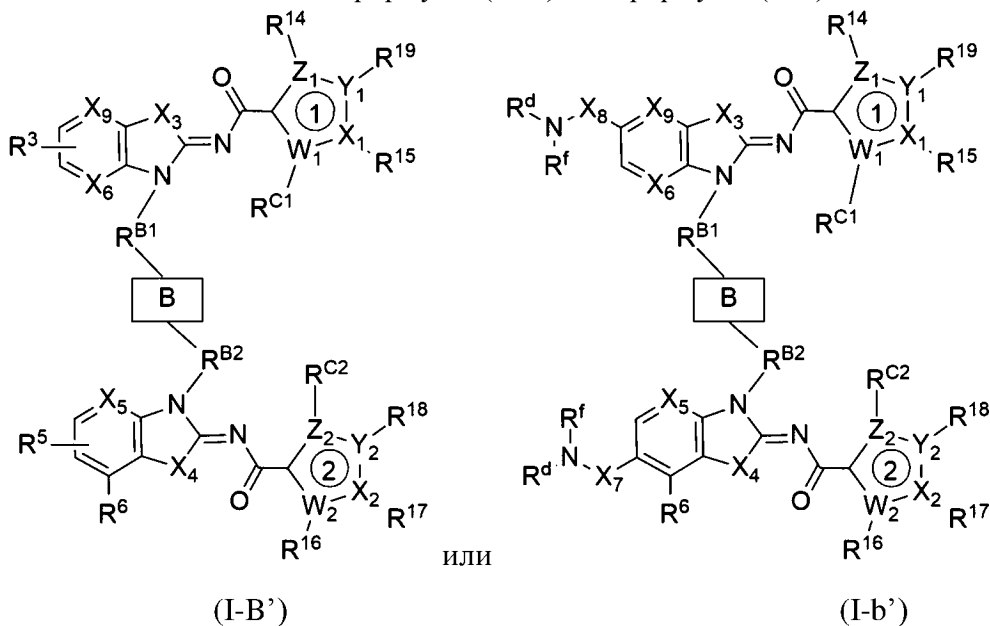
[066] Для специалистов в этой области является очевидным, что соединения по этому изобретению могут существовать в других таутомерных формах, в том числе цвиттерионных формах, или в изомерных формах. Предполагается, что все таутомерные (в том числе цвиттерионные формы) и изомерные формы описанных в изобретении формул и соединений входят в объем настоящего изобретения.

[067] Для специалистов в этой области также является очевидным, что соединения по этому изобретению могут существовать в таутомерных формах, включая, но этим не ограничивая, формулу (A), формулу (B), формулу (C), формулу (D) и/или формулу (E),

или в цвиттерийонных формах, включая, но этим не ограничивая, формулу (F), формулу (G) или формулу (H):



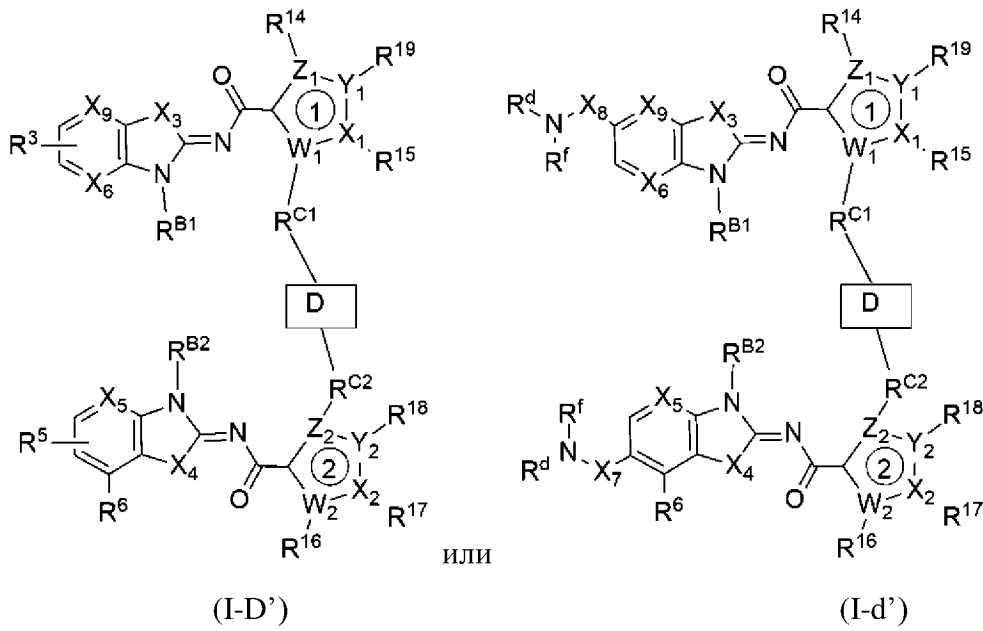
[068] В некоторых вариантах осуществления, когда r представляет собой 1 и s представляет собой 0 (суммарно r и s представляют собой 1), соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (I-B') или формулы (I-b'):



где X_7 и X_8 каждый независимо представляет собой $C=O$ или CH_2 .

[069] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (I-B') или формулы (I-b'), где X_9 представляет собой CR^4 .

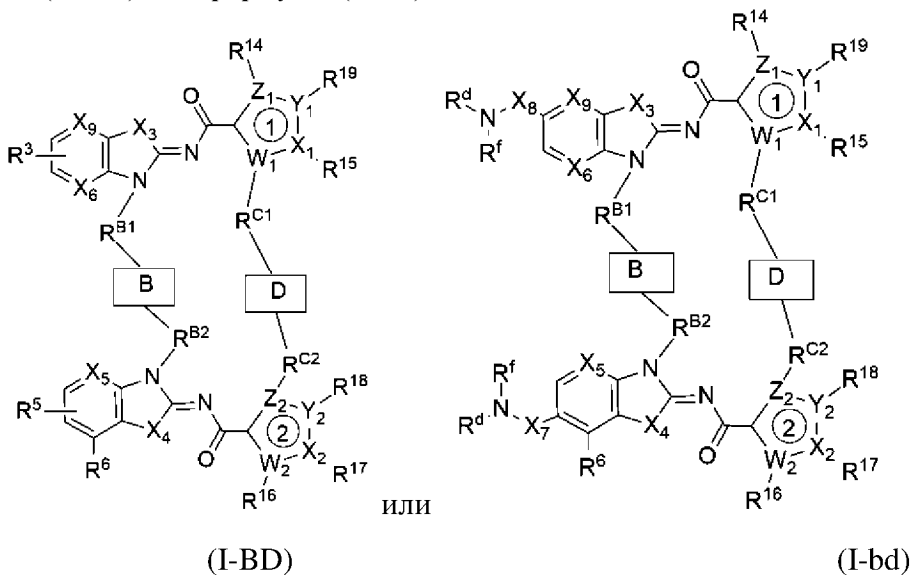
[070] В некоторых вариантах осуществления, когда r представляет собой 0 и s представляет собой 1 (суммарно r и s представляет собой 1), W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N, соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (I-D') или формулы (I-d'):



где X_7 и X_8 каждый независимо представляет собой $C=O$ или CH_2 .

[071] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (I-D') или формулы (I-d'), где X_9 представляет собой CR^4 .

[072] В некоторых вариантах осуществления, когда r представляет собой 1 и s представляет собой 1 (суммарно r и s представляет собой 2), W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N , соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (I-BD') или формулы (I-bd')



где X_7 и X_8 каждый независимо представляет собой $C=O$ или CH_2 .

[073] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (I-BD') или формулы (I-bd'), где X_9 представляет собой CR^4 .

[074] Следует иметь в виду, что для соединения формулы (I'), формулы (IA'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') или формулы (V'), когда это применимо:

осуществления, X_2 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления, X_2 представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления, X_2 представляет собой N.

[086] В некоторых вариантах осуществления, Y_2 представляет собой O, S, C или N. В некоторых вариантах осуществления, Y_2 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления, Y_2 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления, Y_2 представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления, Y_2 представляет собой N.

[087] В некоторых вариантах осуществления, Z_2 представляет собой O, S, C или N. В некоторых вариантах осуществления, Z_2 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления, Z_2 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления, Z_2 представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления, Z_2 представляет собой N.

[088] В некоторых вариантах осуществления, X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S или NR^f .

[089] В некоторых вариантах осуществления, X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления, X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой NR^f .

[090] В некоторых вариантах осуществления, X_3 представляет собой S или NR^f . В некоторых вариантах осуществления, X_3 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления, X_3 представляет собой NR^f .

[091] В некоторых вариантах осуществления, X_4 представляет собой S или NR^f . В некоторых вариантах осуществления, X_4 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления, X_4 представляет собой NR^f .

[092] В некоторых вариантах осуществления, r представляет собой 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления, r представляет собой 0. В некоторых вариантах осуществления, r представляет собой 1.

[093] В некоторых вариантах осуществления, s представляет собой 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления, s представляет собой 0. В некоторых вариантах осуществления, s представляет собой 1.

[094] В некоторых вариантах осуществления, p представляет собой 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления, p представляет собой 1. В некоторых вариантах осуществления, p представляет собой 2.

[095] В некоторых вариантах осуществления, когда r представляет собой 0, B отсутствует, и R^{B1} и R^{B2} не присоединены.

[096] В некоторых вариантах осуществления, когда s представляет собой 0, D отсутствует, и R^{C1} и R^{C2} не присоединены.

[097] В некоторых вариантах осуществления соединений по настоящему изобретению, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксигруппу, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4}$ алкил) $-N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4}$ алкил) $-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил), необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)амино- и необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, C₁₋₄ алкокси-, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), -CON(R^e)(R^f), необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, амино, (C₁₋₆ алкил)амино-, (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил)амино-, галоген(C₁₋₆ алкил), гидроксид-(C₁₋₄ алкил)-, halo-(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

[098] В некоторых вариантах осуществления соединений по настоящему изобретению, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой гидроксид, замещенный (C₁₋₆ алкил), замещенный (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)амино- и необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-,

где (C₁₋₆ алкил) указанного замещенного (C₁₋₆ алкил) и замещенного (C₁₋₆ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, - необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁₋₆ алкил)амино-, (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил)амино-, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, галоген(C₁₋₆ алкил), гидроксид-(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-;

и (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)амино- и необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), -CON(R^e)(R^f), необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁₋₆ алкил)амино-, (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил)амино-, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, галоген(C₁₋₆ алкил), гидроксид-(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

[099] В некоторых вариантах осуществления соединений по настоящему изобретению, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксид, -O-

$P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2 R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4} \text{ алкил})-$
 $N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4} \text{ алкил})-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил),
 необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6}
 алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно
 замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и
 необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с
 помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксидов, $-O-$
 $P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно
 замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы,
 где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил
 необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо
 выбирают из галогена, гидроксидов, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-,
 (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксид(C_{1-4}
 алкил)-, $-(C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-,
 C_{1-4} алкокси-, гидроксид(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4} \text{ алкокси})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4} \text{ алкокси})-O-$
 $P(O)(R^I R^{II})_2$ и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси).

[100] В некоторых вариантах осуществления соединений по настоящему
 изобретению, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксид,
 амино, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил), гидроксид(C_{1-4}
 алкил)-, амино(C_{1-4} алкил)-, (C_{1-4} алкил)амино(C_{1-4} алкил)-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4}
 алкил)амино(C_{1-4} алкил)-, C_{1-4} алкоксил, гидроксид(C_{2-4} алкоксил)-, амино(C_{2-4} алкоксил)-,
 (C_{1-4} алкил)амино(C_{2-4} алкоксил)-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино(C_{2-4} алкоксил)-, 6-членный
 гетероциклоалкил-(C_{1-4} алкил)-, фенил(C_{1-4} алкокси)-, (C_{1-4} алкил)OCONH(C_{1-4} алкил)-,
 гидроксид(C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)CONH-, (C_{1-4} алкил)CON(C_{1-4} алкил)-, $-CO_2H$, $-$
 $CO_2(C_{1-4} \text{ алкил})$, амино(C_{1-4} алкил)CONH-, (C_{1-4} алкил)амино(C_{1-4} алкил)CONH-, (C_{1-4}
 алкил)(C_{1-4} алкил)амино(C_{1-4} алкил)CONH-, амино(C_{1-4} алкил)CON(C_{1-4} алкил)-, (C_{1-4}
 алкил)амино(C_{1-4} алкил)CON(C_{1-4} алкил)-, гидроксид(C_{1-4} алкил)CONH-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4}
 алкил)амино(C_{1-4} алкил)CON(C_{1-4} алкил)-, гидроксид(C_{1-4} алкил)CON(C_{1-4} алкил)-, $HO_2C(C_{1-4}$
 алкокси)-, (C_{1-4} алкил)OCO(C_{1-4} алкокси)-, $H_2NCO(C_{1-4} \text{ алкокси})-$, (C_{1-4} алкил)HNCO(C_{1-4}
 алкокси)-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)NCO(C_{1-4} алкокси)- и $-NHSO_2(C_{1-4} \text{ алкил})-$.

[101] В некоторых вариантах осуществления соединений по настоящему
 изобретению, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксид, $-O-$
 $P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4}
 алкил), гидроксид(C_{1-4} алкил)-, амино(C_{1-4} алкил)-, (C_{1-4} алкил)амино(C_{1-4} алкил)-, (C_{1-4}
 алкил)(C_{1-4} алкил)амино(C_{1-4} алкил)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$
 алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4} \text{ алкокси})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино(C_{2-4} алкокси)-, (C_{1-4}
 алкил)амино(C_{2-4} алкокси)-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино(C_{2-4} алкокси)-, 6-членный
 гетероциклоалкил-(C_{1-4} алкил)-, фенил(C_{1-4} алкокси)-, (C_{1-4} алкил)OCONH(C_{1-4} алкил)-,
 гидроксид(C_{1-4} алкил)амино-, $-$ амино(C_{1-4} алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-$ амино(C_{1-4} алкил)- $O-$

$P(O)(R^I R^{II})_2$, $(C_{1-4}$ алкил) $CONH-$, $(C_{1-4}$ алкил) $CON(C_{1-4}$ алкил)-, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), амино $(C_{1-4}$ алкил) $CONH-$, $(C_{1-4}$ алкил)амино $(C_{1-4}$ алкил) $CONH-$, $(C_{1-4}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино $(C_{1-4}$ алкил) $CONH-$, амино $(C_{1-4}$ алкил) $CON(C_{1-4}$ алкил)-, $(C_{1-4}$ алкил)амино $(C_{1-4}$ алкил) $CON(C_{1-4}$ алкил)-, гидрокси $(C_{1-4}$ алкил) $CONH-$, $-NHCO(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-NHCO(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $(C_{1-4}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино $(C_{1-4}$ алкил) $CON(C_{1-4}$ алкил)-, гидрокси $(C_{1-4}$ алкил) $CON(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил) $NCO(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил) $NCO(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $HO_2C(C_{1-4}$ алкокси)-, $(C_{1-4}$ алкил) $OCO(C_{1-4}$ алкокси)-, $H_2NCO(C_{1-4}$ алкокси)-, $(C_{1-4}$ алкил) $HNCO(C_{1-4}$ алкокси)-, $(C_{1-4}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил) $NCO(C_{1-4}$ алкокси)- и $-NHSO_2(C_{1-4}$ алкил)-.

[102] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H, галоген, $(C_{1-6}$ алкил)окси-, гидрокси $(C_{2-6}$ алкил)окси-, $HO(O)C-(C_{2-6}$ алкил)окси-, амино $(C_{2-6}$ алкил)окси-, гидрокси, амино, или амино $(C_{1-4}$ алкил)-.

[103] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} и R^{A2} каждые независимо H, галоген, гидрокси, $(C_{1-6}$ алкил)окси-, гидрокси $(C_{2-6}$ алкил)окси-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, или $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$.

[104] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} и R^{A2} каждые представляют собой H.

[105] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} и R^{A2} каждые представляют собой галоген.

[106] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} и R^{A2} каждые представляют собой $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$.

[107] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} и R^{A2} независимо представляют собой H, галоген, гидрокси, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$, или $-N(R^e)(R^f)$.

[108] В некоторых вариантах осуществления, один из R^{A1} и R^{A2} представляют собой $-OCH_3$, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой галоген, $-OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ или $-N(R^e)(R^f)$.

[109] В некоторых вариантах осуществления, один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой H, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой галоген, $-OH$, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ или $-N(R^e)(R^f)$.

[110] В некоторых вариантах осуществления, один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой $-OCH_3$, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2OH$.

[111] В некоторых вариантах осуществления, один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой $-OCH_3$, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2COOH$.

[112] В некоторых вариантах осуществления, один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой H, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2OH$.

[113] В некоторых вариантах осуществления, один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой $-OCH_3$, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$.

[114] В некоторых вариантах осуществления, один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой -ОН, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2OH$.

[115] В некоторых вариантах осуществления, один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой -ОН, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2COOH$.

[116] В некоторых вариантах осуществления, один из R^{A1} и R^{A2} представляет собой -ОН, а другой из R^{A1} и R^{A2} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$.

[117] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой Н, галоген, amino, amino(C_{1-4} алкил)-, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген(C_{1-6} алкил), гидроксид(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-C_{1-4}$ алкил-(C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

[118] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой Н.

[119] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой галоген, amino, amino(C_{1-4} алкил)-, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо

выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, amino, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидрокси- $(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, C_{1-4} алкил- $(C_{1-4}$ алкокси) и C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-.

[120] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой Br.

[121] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой amino, amino $(C_{1-4}$ алкил)-, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил), необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)амино- и необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино-,

где $(C_{1-6}$ алкил) указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил), необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси-, необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)амино- и необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, amino, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидрокси- $(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, C_{1-4} алкил- $(C_{1-4}$ алкокси) и C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-.

[122] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой amino или amino $(C_{1-4}$ алкил)-, где $(C_{1-6}$ алкил) указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, amino, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидрокси- $(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$

алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

[123] В некоторых вариантах осуществления, R^{Al} представляет собой гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -N(R^e)(R^f), -CO₂R^f, -N(R^f)COR^b, -N(R^g)SO₂(C₁₋₄ алкил)-N(R^e)(R^f), -N(R^g)CO(C₁₋₄ алкил)-N(R^h)(R^f), необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил), необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)амино- и необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-,

где (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил), необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)амино- и необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁₋₄ алкокси-, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), -CON(R^e)(R^f), необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁₋₆ алкил)амино-, (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил)амино-, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, галоген(C₁₋₆ алкил), гидроксид-(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

[124] В некоторых вариантах осуществления, R^{Al} представляет собой необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)окси-, где (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁₋₄ алкокси-, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), -CON(R^e)(R^f), необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁₋₆ алкил)амино-, (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил)амино-, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, галоген(C₁₋₆ алкил), гидроксид-(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

[125] В некоторых вариантах осуществления, R^{Al} представляет собой замещенный (C₁₋₆ алкил)окси-, где (C₁₋₆ алкил) указанного замещенного (C₁₋₆ алкил)окси- замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁₋₄ алкокси-, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), -CON(R^e)(R^f), необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо

выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, amino, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидрокси- $(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, C_{1-4} алкил- $(C_{1-4}$ алкокси) и C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-.

[126] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-, где $(C_{1-6}$ алкил) указанного замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси- замещен с помощью гидрокси. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2OH$.

[127] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой гидрокси $(C_{2-6}$ алкил)окси-. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой $HO(O)C-(C_{2-6}$ алкил)окси-. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2COOH$.

[128] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой amino $(C_{2-6}$ алкил)окси-. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$.

[129] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой $(C_{1-6}$ алкил)окси-. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой (метил)окси- (то есть метокси).

[130] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой $-OH$. В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой amino.

[131] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} представляет собой amino $(C_{1-4}$ алкил)-.

[132] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидрокси, amino, amino $(C_{1-4}$ алкил)-, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-, где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-COOH$ и необязательно замещенный фенил, и каждый R^e независимо выбирают из H, C_{1-4} алкила, $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил), $-(C_{1-4}$ алкил) NH_2 , $-(C_{1-4}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкокси) и $-CO_2(C_{1-4}$ алкил).

[133] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидрокси, amino, amino $(C_{1-4}$ алкил)-, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил), необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-N(R^e)(R^f)$, C_{1-4} алкоксил, фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, включающий, по меньшей мере, один азот или кислород в качестве атома в кольце, и

каждый R^e независимо выбирают из H, C_{1-4} алкила, $-(C_{1-4} \text{ алкил})NH_2$ и $-(C_{1-4} \text{ алкил})C_{1-4}$ алкокси.

[134] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} каждый независимо представляет собой H, гидроксид, галоген, амин, амин(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из $-N(R^e)(R^f)$, тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила и морфолинила, и каждый R^e независимо выбирают из H, C_{1-4} алкила, $-(C_{1-4} \text{ алкил})NH_2$ и $-(C_{1-4} \text{ алкил})C_{1-4}$ алкокси.

[135] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} каждый независимо представляет собой H, гидроксид, галоген, амин, амин(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила и морфолинила, и каждый R^e независимо выбирают из H и C_{1-4} алкила.

[136] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой H, галоген, амин, амин(C_{1-4} алкил)-, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2 R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4} \text{ алкил})-N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4} \text{ алкил})-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амин, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксид(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4} \text{ алкокси})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4} \text{ алкокси})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-C_{1-4}$ алкил(C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси(C_{1-4} алкокси)-.

[137] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой H.

[138] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой галоген, амин, амин(C_{1-4} алкил)-, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2 R^f$, -

$N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4} \text{ алкил})-N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4} \text{ алкил})-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксидов, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксидов, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксид(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(O)(R^I R^II)_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4} \text{ алкокси})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4} \text{ алкокси})-O-P(O)(R^I R^II)_2$, C_{1-4} алкил-(C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

[139] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой Br.

[140] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой амино, амино(C_{1-4} алкил)-, гидроксидов, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2 R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4} \text{ алкил})-N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4} \text{ алкил})-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксидов, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксидов, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6} \text{ алкил})-NH_2$, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксид(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(O)(R^I R^II)_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4}

алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

[141] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой амино или амино(C₁₋₄ алкил)-, где (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид-, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁₋₄ алкокси-, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), -CON(R^e)(R^f), необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид-, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁₋₆ алкил)амино-, (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил)амино-, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, галоген(C₁₋₆ алкил), гидроксид-(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

[142] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)окси-, где (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид-, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁₋₄ алкокси-, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), -CON(R^e)(R^f), необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид-, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁₋₆ алкил)амино-, (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил)амино-, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, галоген(C₁₋₆ алкил), гидроксид-(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

[143] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой замещенный (C₁₋₆ алкил)окси-, где (C₁₋₆ алкил) указанного замещенного (C₁₋₆ алкил)окси- замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид-, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁₋₄ алкокси-, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), -CON(R^e)(R^f), необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид-, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁₋₆ алкил)амино-, (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил)амино-, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, галоген(C₁₋₆ алкил), гидроксид-(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

[144] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, где (C_{1-6} алкил) указанного замещенного (C_{1-6} алкил)окси- замещен с помощью гидроксигруппы. В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2OH$.

[145] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой гидроксигруппу(C_{2-6} алкил)окси-. В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой $HO(O)C-(C_{2-6}$ алкил)окси-. В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2COOH$.

[146] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой амино(C_{2-6} алкил)окси-. В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$.

[147] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой (C_{1-6} алкил)окси-. В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой (метил)окси- (то есть метокси).

[148] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой $-OH$. В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой аминогруппу.

[149] В некоторых вариантах осуществления, R^{A2} представляет собой амино(C_{1-4} алкил)-группу.

[150] В некоторых вариантах осуществления, r представляет собой 0 , и R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-6} алкил, галоген(C_{1-6} алкил), необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил,

где указанный необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, нитро, $-R^c$, $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$ и $-NR^dSO_2R^c$.

[151] В некоторых вариантах осуществления, r представляет собой 0 , и R^{B1} и R^{B2} каждая представляют собой H .

[152] В некоторых вариантах осуществления, r представляет собой 0 , и R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой H , необязательно замещенный C_{1-6} алкил, галоген(C_{1-6} алкил), необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 4-6

членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный 9 членный гетероарил.

[153] В некоторых вариантах осуществления, s представляет собой 0, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой С и N, и R^{C1} отсутствует, представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и R^{C2} отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанная необязательно замещенная C_{1-4} алкильная группа необязательно замещена с помощью заместителя, выбранного из $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[154] В некоторых вариантах осуществления соединений по этому изобретению, когда s представляет собой 0, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой С и N, и R^{C1} и R^{C2} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления, когда s представляет собой 0, W_1 представляет собой С, R^{C1} представляет собой C_{1-3} алкил, в частности, метил. В некоторых вариантах осуществления, когда s представляет собой 0, Z_2 представляет собой С и N, R^{C2} представляет собой C_{1-3} алкил, в частности, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления, когда s представляет собой 0, Z_2 представляет собой С и N, R^{C2} представляет собой этил.

[155] В некоторых вариантах осуществления соединений по этому изобретению, s представляет собой 0, W_1 представляет собой С, Z_2 представляет собой O или S, и R^{C1} отсутствует, представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и R^{C2} отсутствует.

[156] В некоторых вариантах осуществления соединений по этому изобретению, когда s представляет собой 0, W_1 представляет собой С, Z_2 представляет собой O или S, и R^{C1} отсутствует, представляет собой H или C_{1-4} алкил, и R^{C2} отсутствует. В некоторых вариантах осуществления, когда s представляет собой 0, W_1 представляет собой С, R^{C1} представляет собой C_{1-3} алкил, в частности, метил. В некоторых вариантах осуществления, когда s представляет собой 0, Z_2 представляет собой O или S, R^{C2} представляет собой C_{1-3} алкил, в частности, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления, когда s представляет собой 0, Z_2 представляет собой O или S, R^{C2} представляет собой этил.

[157] В некоторых вариантах осуществления соединений по этому изобретению, r представляет собой 1, и R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и В, взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует связывающую группу, где В представляет собой химическую связь или В представляет собой -галоген(C_{1-10} алкил)-, необязательно замещенный $-C_{1-10}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_{2-10}$ алкенил-, необязательно замещенный $-C_{2-10}$ алкинил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- NR^a - C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-(4-6 членный

гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- или необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(5-6 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-,

где алкильный фрагмент указанного необязательно замещенного -C₁₋₁₀ алкил-, необязательно замещенного -C₂₋₁₀ алкенил-, необязательно замещенного -C₂₋₁₀ алкинил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-О-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-фенил-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- или необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(5-6 членный гетероарил-C₁₋₄ алкил)- необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C₁₋₄ алкил), -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c и -NR^dSO₂R^c, и C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-фенил-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- или необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(5-6 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, -C₁₋₄ алкил, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)-, -C₁₋₄ алкокси-, гидрокси-(C₂₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

[158] В некоторых вариантах осуществления соединений по этому изобретению, г представляет собой 1, и R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и В, взятая вместе с R^{B1} и R^{B2}, образует связывающую группу, где В представляет собой химическую связь или В представляет собой -галоген(C₁₋₁₀алкил)-, необязательно замещенный -C₁₋₁₀ алкил-, необязательно замещенный -C₂₋₁₀ алкенил-, необязательно замещенный -C₂₋₁₀ алкинил-, необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-О-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-фенил-C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- или необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(5-6 членный гетероарил) C₁₋₄ алкил-,

где алкильный фрагмент указанного необязательно замещенного -C₁₋₁₀ алкил-, необязательно замещенного -C₂₋₁₀ алкенил-, необязательно замещенного -C₂₋₁₀ алкинил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-О-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₄

алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- или необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(5-6 членный гетероарил- C_{1-4} алкил)- необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C_{1-4} алкил), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d$ и $NR^d SO_2R^c$, и C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- или необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(5-6 членный гетероарил) C_{1-4} алкил- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, $-C_{1-4}$ алкил, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, $-C_{1-4}$ алкокси-, гидроксид-(C_{2-4} алкокси)- и $-C_{1-4}$ алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

[159] В некоторых вариантах осуществления соединений по этому изобретению, r представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и V , взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует 2-6 членную связывающую группу. В еще одном варианте осуществления, r представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и V , взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует 3-6 членную связывающую группу. И еще в одном варианте осуществления, r представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и V , взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует 4-5 членную связывающую группу.

[160] В некоторых вариантах осуществления, V представляет собой химическую связь.

[161] В некоторых вариантах осуществления, r представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и V представляет собой группу замещенный $-C_{1-10}$ алкил- или представляет собой группу незамещенный $-C_{1-10}$ алкил-, $-C_{2-10}$ алкенил-, $-C_{2-10}$ алкинил-, $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил-, или $-C_{1-6}$ алкил- NR^a-C_{1-6} алкил-, где указанная группа замещенный $-C_{1-10}$ алкил- замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, амина, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, галоген(C_{1-6} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, $-C_{1-4}$ алкокси-, гидроксид-(C_{2-4} алкокси)-, $-C_{1-4}$ алкокси-(C_{1-4} алкокси)-, $-NHCO(C_{1-4}$ алкил), необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6 членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо

выбирают из галогена, гидроксид, амино, (C₁₋₆ алкил)амино-, (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил)амино-, галоген(C₁₋₆ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)-, -C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

[162] В некоторых вариантах осуществления, г представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и В представляет собой группу замещенный -C₁₋₁₀ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₁₋₁₀ алкил-, -C₂₋₁₀ алкенил-, -C₂₋₁₀ алкинил-, -C₁₋₆ алкил-О-C₁₋₆ алкил- или -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил- group, где указанная группа замещенный -C₁₋₁₀ алкил- замещена с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁₋₆ алкил)амино-, (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил)амино-, галоген(C₁₋₆ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)-, -C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-, -NHCO(C₁₋₄ алкил), необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6 членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁₋₆ алкил)амино-, (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₆ алкил)амино-, галоген(C₁₋₆ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-.

[163] В некоторых вариантах осуществления, г представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и В представляет собой группу замещенный -C₁₋₁₀ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₁₋₁₀ алкил-, -C₂₋₁₀ алкенил-, -C₂₋₁₀ алкинил-, -C₁₋₆ алкил-О-C₁₋₆ алкил-, или -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, где указанная группа замещенный -C₁₋₁₀ алкил- замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, амино, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[164] В некоторых вариантах осуществления, г представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и В представляет собой группу замещенный -C₁₋₁₀ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₁₋₁₀ алкил-, -C₂₋₁₀ алкенил-, -C₂₋₁₀ алкинил-, -C₁₋₆ алкил-О-C₁₋₆ алкил-, или -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, где указанная группа замещенный -C₁₋₁₀ алкил- замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁₋₄ алкил)амино, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[165] В некоторых вариантах осуществления, г представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и В представляет собой группу замещенный -C₁₋₈ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₁₋₈ алкил-, -C₂₋₈ алкенил-, -C₂₋₈ алкинил-, -C₁₋₄ алкил-О-C₁₋₄ алкил- или -C₁₋₄ алкил-NR^a-C₁₋₄ алкил-, где указанная группа замещенный алкил -C₁₋₈ алкил- замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, амино, (C₁₋₄

алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[166] В некоторых вариантах осуществления, г представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и В представляет собой группу замещенный -C₁₋₈ алкил- group или представляет собой группу незамещенный -C₁₋₈ алкил-, -C₂₋₈ алкенил-, -C₂₋₈ алкинил-, -C₁₋₄ алкил-О-C₁₋₄ алкил- или -C₁₋₄ алкил-NR^a-C₁₋₄ алкил-, где указанная группа замещенный -C₁₋₈ алкил- замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[167] В некоторых вариантах осуществления, г представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и В представляет собой группу замещенный -C₁₋₆ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₁₋₆ алкил-, -C₂₋₆ алкенил-, -C₂₋₆ алкинил-, -C₁₋₂ алкил-О-C₁₋₂ алкил-, или -C₁₋₂ алкил-NR^a-C₁₋₂ алкил-, где указанная группа замещенный -C₁₋₆ алкил- замещен с помощью 1-2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[168] В некоторых вариантах осуществления, г представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и В представляет собой группу замещенный -C₁₋₆ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₁₋₆ алкил-, -C₂₋₆ алкенил-, -C₂₋₆ алкинил-, -C₁₋₂ алкил-О-C₁₋₂ алкил- или -C₁₋₂ алкил-NR^a-C₁₋₂ алкил-, где указанная группа замещенный -C₁₋₆ алкил- замещен с помощью 1-2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[169] В некоторых вариантах осуществления, г представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и В представляет собой группу замещенный -C₂₋₄ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₂₋₄ алкил-, -C₂₋₄ алкенил-, -C₂₋₄ алкинил-, -C₁₋₄ алкил-О-C₁₋₄ алкил- или -C₁₋₄ алкил-NR^a-C₁₋₄ алкил-, где указанная группа замещенный -C₁₋₄ алкил- замещен с помощью 1-2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[170] В некоторых вариантах осуществления, г представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и В представляет собой группу замещенный -C₂₋₄ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₂₋₄ алкил-, -C₂₋₄ алкенил-, -C₂₋₄ алкинил-, -C₁ алкил-О-C₁ алкил- или -C₁ алкил-NR^a-C₁ алкил-, где указанная группа замещенный алкил -C₂₋₄ алкил- замещен с помощью 1-2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[171] В некоторых вариантах осуществления, г представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и В представляет собой $-CH=CH-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH(OH)-$ или $-CH_2N(CH_3)CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, г представляет собой 1, В, взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует группу $-CH_2CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2-$ или $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2-$. В некоторых вариантах осуществления, г представляет собой 1, В, взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует $-CH_2CH=CHCH_2-$.

[172] В некоторых вариантах осуществления соединений по этому изобретению, когда s представляет собой 1, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой С и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$ и D, взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где D представляет собой -галоген(C_{1-12} алкил)-, необязательно замещенный $-C_{1-12}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_{2-12}$ алкенил-, необязательно замещенный $-C_{2-12}$ алкинил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- NR^a - C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- или необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-(5-6 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-,

где алкильный фрагмент указанного необязательно замещенного $-C_{1-12}$ алкил-, необязательно замещенного $-C_{2-12}$ алкенил-, необязательно замещенного $-C_{2-12}$ алкинил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-О- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- NR^a - C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- или необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(5-6 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C_{1-4} алкил), $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$ и $-NR^dSO_2R^c$, и C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- или необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-(5-6 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, амина, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси-(C_{2-4} алкокси)- и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

[173] В некоторых вариантах осуществления соединений по этому изобретению, когда s представляет собой 1, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой С и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$ и D, взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где D представляет собой -галоген(C_{1-12} алкил)-, необязательно

замещенный $-C_{1-12}$ алкил-, обязательно замещенный $-C_{2-12}$ алкенил-, обязательно замещенный $-C_{2-12}$ алкинил-, обязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- O - C_{1-6} алкил-, обязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- NR^a - C_{1-6} алкил-, обязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- $(C_{3-6}$ циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- $(4-6$ членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- или обязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- $(5-6$ членный гетероарил)- C_{1-6} алкил-.

где алкильный фрагмент указанного обязательно замещенного $-C_{1-12}$ алкил-, обязательно замещенного $-C_{2-12}$ алкенил-, обязательно замещенного $-C_{2-12}$ алкинил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- O - C_{1-6} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- NR^a - C_{1-6} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- $(C_{3-6}$ циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- $(4-6$ членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- или обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- $(5-6$ членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- обязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C_{1-4} алкил), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$ и $-NR^d SO_2R^c$, и C_{3-6} циклоалкил, фенил, $4-6$ членный гетероциклоалкил, или $5-6$ членный гетероарильный фрагмент указанного обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- $(C_{3-6}$ циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- $(4-6$ членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- или обязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- $(5-6$ членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- обязательно замещен с помощью $1-4$ заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси-, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амина, $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $(C_{1-4}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$ и C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-.

[174] В некоторых вариантах осуществления соединений по этому изобретению, s представляет собой 1 , W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N , R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует $4-8$ членную связывающую группу. В еще одном варианте осуществления, s представляет собой 1 , W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N , и D , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует $4-6$ членную связывающую группу. И еще в одном варианте осуществления, s представляет собой 1 , и D , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует 5 членную связывающую группу.

[175] В некоторых вариантах осуществления, когда s представляет собой 1 , W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N , R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D представляет собой группу замещенный $-C_{2-10}$ алкил- или представляет собой группу незамещенный $-C_{2-10}$ алкил-, $-C_{2-10}$ алкенил-, $-C_{2-10}$ алкинил-, $-C_{1-4}$ алкил- O - C_{1-4} алкил-, или $-C_{1-4}$ алкил- NR^a - C_{1-4} алкил-, где указанная группа замещенный $-C_{2-10}$ алкил- замещен с помощью $1-4$ заместителей, каждый из которых независимо выбирают из

галогена, гидрокси, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[176] В некоторых вариантах осуществления, s представляет собой 1, W₁ и Z₂ каждый независимо представляет собой C и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и D представляет собой группу замещенный -C₂₋₁₀ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₂₋₁₀ алкил-, -C₂₋₁₀ алкенил-, -C₂₋₁₀ алкинил-, -C₁₋₄ алкил-О-C₁₋₄ алкил-, или -C₁₋₄ алкил-NR^a-C₁₋₄ алкил-, где указанная группа замещенный -C₂₋₁₀ алкил- замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[177] В некоторых вариантах осуществления, s представляет собой 1, W₁ и Z₂ каждый независимо представляет собой C и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и D представляет собой группу замещенный -C₂₋₈ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₂₋₈ алкил-, -C₂₋₈ алкенил-, -C₂₋₈ алкинил-, -C₁₋₂ алкил-О-C₁₋₂ алкил-, или -C₁₋₂ алкил-NR^a-C₁₋₂ алкил-, где указанная группа замещенный -C₂₋₈ алкил- замещен с помощью 1-2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[178] В некоторых вариантах осуществления, s представляет собой 1, W₁ и Z₂ каждый независимо представляет собой C и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и D представляет собой группу замещенный -C₂₋₈ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₂₋₈ алкил-, -C₂₋₈ алкенил-, -C₂₋₈ алкинил-, -C₁₋₂ алкил-О-C₁₋₂ алкил-, или -C₁₋₂ алкил-NR^a-C₁₋₂ алкил-, где указанная группа замещенный -C₂₋₈ алкил- замещен с помощью 1-2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[179] В некоторых вариантах осуществления, s представляет собой 1, W₁ и Z₂ каждый независимо представляет собой C и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и D представляет собой группу замещенный -C₂₋₆ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₂₋₆ алкил-, -C₂₋₆ алкенил-, -C₂₋₆ алкинил-, -C₁₋₂ алкил-О-C₁₋₂ алкил- или -C₁₋₂ алкил-NR^a-C₁₋₂ алкил-, где указанная группа замещенный -C₂₋₆ алкил- замещен с помощью 1-2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)- и C₁₋₄ алкокси-.

[180] В некоторых вариантах осуществления, s представляет собой 1, W₁ и Z₂ каждый независимо представляет собой C и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и D представляет собой группу замещенный -C₂₋₆ алкил- или представляет собой группу незамещенный -C₂₋₆ алкил-, -C₂₋₆ алкенил-, -C₂₋₆ алкинил-, C₁₋₂ алкил-О-C₁₋₂ алкил- или -C₁₋₂ алкил-NR^a-C₁₋₂ алкил-, где указанная группа замещенный -C₂₋₆ алкил- замещен с помощью 1-2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из

галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $(C_{1-4}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино-, галоген $(C_{1-4}$ алкил), галоген $(C_{1-4}$ алкокси)- и C_{1-4} алкокси-.

[181] В некоторых вариантах осуществления, s представляет собой 1, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D представляет собой группу $-C_{2-4}$ алкил-, $-C_{2-4}$ алкенил- или $-C_{2-4}$ алкинил-.

[182] В некоторых вариантах осуществления, s представляет собой 1, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$, где D, взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует группу $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

[183] В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, $-CH_2N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)CO(R^f)$ или $-CH_2N(R^d)CO(R^f)$.

[184] В некоторых вариантах осуществления, один из R^3 и R^5 представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, $-CH_2N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)CO(R^f)$ или $-CH_2N(R^d)CO(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой H, COOH или $-CO_2R^c$.

[185] В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой H, COOH или $-CO_2R^c$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой H или $-CO_2R^c$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$. В некоторых вариантах осуществления, один из R^3 и R^5 представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, один из R^3 и R^5 представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой $-CO_2R^c$. В некоторых вариантах осуществления, один из R^3 и R^5 представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$.

[186] В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CH_2N(R^d)(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет собой $-CH_2N(R^d)(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой H, COOH или $-CO_2R^c$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CH_2N(R^d)(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет собой $-CH_2N(R^d)(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой H или $-CO_2R^c$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CH_2N(R^d)(R^f)$. В некоторых вариантах осуществления, один из R^3 и R^5 представляет собой $-CH_2N(R^d)(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, один из R^3 и R^5 представляет собой $-CH_2N(R^d)(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой $-CO_2(R^c)$. В некоторых вариантах осуществления, один из R^3 и R^5 представляет собой $-CH_2N(R^d)(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$.

[187] В некоторых вариантах осуществления, R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-N(R^d)(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет собой $-N(R^d)(R^f)$, а

некоторых вариантах осуществления, один из R^3 и R^5 представляет собой $-CH_2NHC(O)CH_3$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой $-CONH_2$. В некоторых вариантах осуществления, один из R^3 и R^5 представляет собой $-NHC(O)CH_3$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой $-CONH_2$. В некоторых вариантах осуществления, один из R^3 и R^5 представляет собой $-NH_2$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой $-CONH_2$.

[192] В некоторых вариантах осуществления, R^4 и R^6 каждый независимо представляет собой H, галоген, галоген (C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-6} алкокси)-, гидроксид-, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-COR^c$, $-CO_2R^c$, $-N(R^d)COR^c$, $-N(R^d)SO_2R^c$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-2}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, $-N(R^g)CO_2(C_{1-2}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-4} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-OCOR^c$, $-CO_2R^d$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, $-NR^dSO_2R^c$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероциклоалкила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид-, амино-, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), гидроксид-(C_{1-4} алкил)-, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид-(C_{2-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$.

[193] В некоторых вариантах осуществления, R^4 и R^6 каждый независимо представляет собой H, галоген, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-6} алкокси)-, гидроксид-, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-COR^c$, $-CO_2R^c$, $-N(R^d)COR^c$, $-N(R^d)SO_2R^c$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-2}$ алкил)- $N(R^h)(R)$, $-N(R^g)CO(C_{1-2}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{2-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $OCOR^c$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, $-NR^dSO_2R^c$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероциклоалкила и необязательно замещенной

5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, амина, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, C₁₋₄ алкил, галоген(C₁₋₄ алкил), гидрокси-(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидрокси-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) и -CO₂R^d.

[194] В некоторых вариантах осуществления, R⁴ и R⁶ каждый представляют собой H.

[195] В некоторых вариантах осуществления, R⁴ и R⁶ каждый независимо представляет собой галоген, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₆ алкокси)-, гидрокси, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(C₁₋₂ алкил)-N(R^h)(R), -N(R^g)CO(C₁₋₂ алкил)-N(R^h)(R^f), необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил), необязательно замещенный (C₂₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)амино- или необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-,

где (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил), необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил)амино- и необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, OCOR^c, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероциклоалкила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, амина, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, C₁₋₄ алкил, галоген(C₁₋₄ алкил), гидрокси-(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидрокси-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) и -CO₂R^d.

[196] В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой H.

[197] В некоторых вариантах осуществления, R⁴ представляет собой галоген, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₆ алкокси)-, гидрокси, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(C₁₋₂ алкил)-N(R^h)(R), -N(R^g)CO(C₁₋₂ алкил)-N(R^h)(R^f), необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил), необязательно замещенный (C₂₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)амино- или необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-,

где (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил), необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил)амино- и

необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- обязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из -ОН, -О-Р(О)(ОН)₂, -О-Р(О)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, OCOR^c, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, обязательно замещенного фенила, обязательно замещенного 5-6 членного гетероциклоалкила и обязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный обязательно замещенный фенил, 5-6 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарил обязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, амина, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), гидрокси-(C_{1-4} алкил)-, -(C_{1-4} алкил)-О-Р(О)(ОН)₂, -(C_{1-4} алкил)-О-Р(О)(R^IR^{II})₂, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси-(C_{2-4} алкокси)-, -(C_{2-4} алкокси)-О-Р(О)(ОН)₂, -(C_{2-4} алкокси)-О-Р(О)(R^IR^{II})₂, C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) и -CO₂R^d.

[198] В некоторых вариантах осуществления, R⁶ представляет собой Н.

[199] В некоторых вариантах осуществления, R⁶ представляет собой галоген, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-6} алкокси)-, гидрокси, -О-Р(О)(ОН)₂, -О-Р(О)(R^IR^{II})₂, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(C_{1-2} алкил)-N(R^h)(R, -N(R^g)CO(C_{1-2} алкил)-N(R^h)(R^f), обязательно замещенный (C_{1-6} алкил), обязательно замещенный (C_{2-6} алкил)окси-, обязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или обязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного обязательно замещенного (C_{1-6} алкил), обязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, обязательно замещенного -(C_{1-6} алкил)амино- и обязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- обязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из -ОН, -О-Р(О)(ОН)₂, -О-Р(О)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, OCOR^c, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, обязательно замещенного фенила, обязательно замещенного 5-6 членного гетероциклоалкила и обязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный обязательно замещенный фенил, 5-6 членный гетероциклоалкил, или 5-6 членный гетероарил обязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, амина, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), гидрокси-(C_{1-4} алкил)-, -(C_{1-4} алкил)-О-Р(О)(ОН)₂, -(C_{1-4} алкил)-О-Р(О)(R^IR^{II})₂, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси-(C_{2-4} алкокси)-, -(C_{2-4} алкокси)-О-Р(О)(ОН)₂, -(C_{2-4} алкокси)-О-Р(О)(R^IR^{II})₂, C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) и -CO₂R^d.

[200] В некоторых вариантах осуществления, R¹⁴ отсутствует, представляет собой Н, галоген или обязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный обязательно замещенный C_{1-4} алкил обязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d.

[201] В некоторых вариантах осуществления, R¹⁴ отсутствует.

[202] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой H, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[203] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой H.

[204] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[205] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой галоген.

[206] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[207] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью галогена.

[208] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[209] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, где указанный замещенный C_{1-4} алкил замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[210] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, где указанный замещенный C_{1-4} алкил замещен с помощью галогена.

[211] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой замещенный C_{1-4} алкил, где указанный замещенный C_{1-4} алкил замещен с помощью заместителя, выбранного из $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[212] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой $-CH_2COOH$.

[213] В некоторых вариантах осуществления, R^{16} представляет собой H или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления, R^{16} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, R^{16} отсутствует.

[214] В некоторых вариантах осуществления, R^{16} представляет собой H, галоген, или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{16} представляет собой галоген.

[215] В некоторых вариантах осуществления, R^{16} представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{16} представляет собой метил или этил. В некоторых вариантах осуществления, R^{16} представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления, R^{16} представляет собой этил.

[216] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} и R^{17} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, или R^{15} и R^{19} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо; или R^{16} и R^{17} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

[217] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} и R^{17} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, или R^{15} и R^{19} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

[218] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} и R^{17} каждые независимо отсутствуют.

[219] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} и R^{17} каждый независимо представляет собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, или R^{15} и R^{19} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

[220] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} и R^{17} каждый независимо представляет собой H.

[221] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} и R^{17} каждый независимо представляет собой галоген(C_{1-4} алкил).

[222] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} и R^{17} каждый независимо представляет собой циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, или R^{15} и R^{19} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

[223] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} и R^{17} каждый независимо представляет собой циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью

заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[224] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} и R^{19} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

[225] В некоторых вариантах осуществления, R^{16} и R^{17} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

[226] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} и R^{17} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, циклопропил, или C_{1-4} алкил.

[227] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} и R^{17} каждые представляют собой метил.

[228] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} отсутствует, представляет собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[229] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} отсутствует.

[230] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} представляет собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[231] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} представляет собой H.

[232] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} представляет собой галоген(C_{1-4} алкил).

[233] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} представляет собой циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[234] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} отсутствует, представляет собой H, циклопропил, или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{15} представляет собой циклопропил или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{15} отсутствует, представляет собой H, циклопропил или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{15} представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления, R^{15} отсутствует, представляет собой H, циклопропил, или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{15} представляет собой C_{1-4} алкил.

[235] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} представляет собой метил.

[236] В некоторых вариантах осуществления, R^{17} отсутствует, представляет собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[237] В некоторых вариантах осуществления, R^{17} отсутствует.

[238] В некоторых вариантах осуществления, R^{17} представляет собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-CONR^cR^d$.

[239] В некоторых вариантах осуществления, R^{17} представляет собой H.

[240] В некоторых вариантах осуществления, R^{17} представляет собой галоген(C_{1-4} алкил).

[241] В некоторых вариантах осуществления, R^{17} представляет собой циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-CONR^cR^d$.

[242] В некоторых вариантах осуществления, R^{17} отсутствует, представляет собой H, циклопропил или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{17} представляет собой циклопропил или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{17} отсутствует, представляет собой H, циклопропил или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{17} представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления, R^{17} отсутствует, представляет собой H, циклопропил или C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{17} представляет собой C_{1-4} алкил.

[243] В некоторых вариантах осуществления, R^{17} представляет собой метил.

[244] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} и R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-CONR^cR^d$; или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

[245] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} и R^{19} каждые независимо отсутствуют.

[246] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} и R^{19} каждый независимо представляет собой H, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-CONR^cR^d$; или R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

[247] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} и R^{19} каждый независимо представляет собой H.

[248] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} и R^{19} каждый независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-CONR^cR^d$; или

R^{17} и R^{18} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

[249] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} и R^{19} каждый независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-CH_2-CO_2R^c$ и $-OCONR^cR^d$.

[250] В некоторых вариантах осуществления, R^{17} и R^{18} взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

[251] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} отсутствует, представляет собой H, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[252] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} отсутствует.

[253] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} представляет собой H, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[254] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} представляет собой H.

[255] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} представляет собой галоген(C_{1-4} алкил).

[256] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} представляет собой галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$ и $-SO_2NR^cR^d$.

[257] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} представляет собой галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[258] В некоторых вариантах осуществления, R^{19} отсутствует, представляет собой H, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[259] В некоторых вариантах осуществления, R^{19} отсутствует.

[260] В некоторых вариантах осуществления, R^{19} представляет собой H, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[261] В некоторых вариантах осуществления, R^{19} представляет собой H.

[262] В некоторых вариантах осуществления, R^{19} представляет собой галоген(C_{1-4} алкил).

[263] В некоторых вариантах осуществления, R^{19} представляет собой галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$ и $-SO_2NR^cR^d$.

[264] В некоторых вариантах осуществления, R^{19} представляет собой галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[265] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} , R^{17} , R^{18} или R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[266] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} , R^{17} , R^{18} или R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена.

[267] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} , R^{17} , R^{18} или R^{19} каждый независимо представляет собой $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[268] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} отсутствует, представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[269] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} отсутствует, представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена.

[270] В некоторых вариантах осуществления, R^{15} представляет собой $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[271] В некоторых вариантах осуществления, R^{17} отсутствует, представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[272] В некоторых вариантах осуществления, R^{17} отсутствует, представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена.

[273] В некоторых вариантах осуществления, R^{17} представляет собой $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[274] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} отсутствует, представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[275] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} отсутствует, представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена.

[276] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} представляет собой $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[277] В некоторых вариантах осуществления, R^{19} отсутствует, представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[278] В некоторых вариантах осуществления, R^{19} отсутствует, представляет собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена.

[279] В некоторых вариантах осуществления, R^{19} представляет собой $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[280] В некоторых вариантах осуществления, когда Z_1 , Y_1 и Y_2 каждый независимо представляет собой C и N, R^{14} , R^{18} и R^{19} каждые независимо отсутствуют или представляют собой необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[281] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил.

[282] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} каждый независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

[283] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} каждый независимо представляет собой C_{1-3} алкил, (то есть, метил или этил).

[284] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой этил.

[285] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена.

[286] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[287] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из $-OR^c$ и $-NR^cR^d$.

[288] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[289] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из $-CO_2H$.

[290] В некоторых вариантах осуществления, R^{14} отсутствует, представляет собой C_{1-4} алкил или $-CH_2-CO_2H$.

[291] В некоторых вариантах осуществления, R^{C2} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-CONR^cR^d$.

[292] В некоторых вариантах осуществления, R^{C2} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена.

[293] В некоторых вариантах осуществления, R^{C2} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-CONR^cR^d$.

[294] В некоторых вариантах осуществления, R^{C2} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из $-OR^c$ и $-NR^cR^d$.

[295] В некоторых вариантах осуществления, R^{C2} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-CONR^cR^d$.

[296] В некоторых вариантах осуществления, R^{C2} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из $-CO_2H$.

[297] В некоторых вариантах осуществления, R^{C2} отсутствует, представляет собой C_{1-4} алкил или $-CH_2-CO_2H$.

[298] В некоторых вариантах осуществления, R^{19} представляет собой метил.

[299] В некоторых вариантах осуществления, R^{16} представляет собой этил.

[300] В некоторых вариантах осуществления, R^{18} представляет собой метил.

[301] В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой H, $-R^c$, $-COR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$ или $-CH_2CO_2R^c$.

[302] В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой H, C_{1-4} алкил, $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил)-OH, $-CO(C_{1-4}$ алкил)-O-(C_{1-4} алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил)-NH₂, $-CO(C_{1-4}$ алкил)-NH(C_{1-4} алкил), или $-CO(C_{1-4}$ алкил)-N(C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил).

[303] В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой H.

[304] В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой $-R^c$, $-COR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$ или $-CH_2-CO_2R^c$.

[305] В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой $-R^c$. В некоторых вариантах осуществления, R^a is $-COR^c$. В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой $-CO_2H$. В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет

собой $-\text{CO}_2\text{R}^c$. В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой $-\text{SOR}^c$. В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой $-\text{SO}_2\text{R}^c$. В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой $-\text{CONH}_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой $-\text{CONR}^c\text{R}^d$. В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой $-\text{SO}_2\text{NH}_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

[306] В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{R}^c$. В некоторых вариантах осуществления, R^a представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$.

[307] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-ОН, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-О-Р(О)(ОН)₂, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-О-Р(О)($\text{R}^I\text{R}^{\text{II}}$)₂, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-О-(C_{1-4} алкил), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-N(R^e)(R^f), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-О-СО(C_{1-4} алкил) или $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-СО-О-(C_{1-4} алкил).

[308] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил.

[309] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^b независимо представляет собой галоген(C_{1-4} алкил), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-ОН, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-О-Р(О)(ОН)₂, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-О-Р(О)($\text{R}^I\text{R}^{\text{II}}$)₂, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-О-(C_{1-4} алкил), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-N(R^e)(R^f), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-О-СО(C_{1-4} алкил) или $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-СО-О-(C_{1-4} алкил).

[310] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^c независимо представляет собой Н, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-ОН, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-О-Р(О)(ОН)₂, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-О-Р(О)($\text{R}^I\text{R}^{\text{II}}$)₂, $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-О-(C_{1-4} алкил), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-N(R^e)(R^f), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-О-СО(C_{1-4} алкил), $-(\text{C}_{1-4}$ алкил)-СО-О-(C_{1-4} алкил), необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил, необязательно замещенный $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный $-\text{C}_{1-4}$ алкил-фенил, необязательно замещенный $-\text{C}_{1-4}$ алкил-4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный $-\text{C}_{1-4}$ алкил-5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный $-\text{C}_{1-4}$ алкил-9-10 членный гетероарил,

где C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил, 5-6 членный гетероарил или 9-10 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного 9-10 членного гетероарила, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-4}$ алкил-фенила, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-4}$ алкил-4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-4}$ алкил-5-6 членного гетероарила или необязательно замещенного $-\text{C}_{1-4}$ алкил-9-10 членного гетероарила необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^I\text{R}^{\text{II}})_2$, амина, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид-(C_{2-4} алкокси)-, -

(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) и -CO₂R^d.

[311] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^c независимо представляет собой H.

[312] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^c независимо представляет собой C₁₋₄ алкил, галоген(C₁₋₄ алкил), -(C₁₋₄ алкил)-ОН, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-(C₁₋₄ алкил), -(C₁₋₄ алкил)-N(R^e)(R^f), -(C₁₋₄ алкил)-O-CO(C₁₋₄ алкил), -(C₁₋₄ алкил)-CO-O-(C₁₋₄ алкил), необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-фенил, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-9-10 членный гетероарил,

где C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил, 5-6 членный гетероарил или 9-10 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного 9-10 членного гетероарила, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-фенила, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-5-6 членного гетероарила или необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-9-10 членного гетероарила необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, C₁₋₄ алкил, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) и -CO₂R^d.

[313] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^d независимо представляет собой H, гидроксид или C₁₋₄ алкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^d независимо представляет собой H или C₁₋₄ алкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^d независимо представляет собой H или гидроксид. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^d независимо представляет собой гидроксид или C₁₋₄ алкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^d независимо представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^d независимо представляет собой C₁₋₄ алкил. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^d независимо представляет собой гидроксид.

[314] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^e независимо представляет собой H, (C₁₋₄ алкил), -CO(C₁₋₄ алкил), -OCO(C₁₋₄ алкил), -CO₂(C₁₋₄ алкил), -(C₁₋₄ алкил)амино, -(C₁₋₄ алкил)-C₁₋₄ алкокси, -CO-(необязательно замещенный 5-6 членный

гетероциклоалкил), $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})-(\text{необязательно замещенный } 5-6 \text{ членный гетероциклоалкил})$, $-\text{CO}-(\text{необязательно замещенный } 5-6 \text{ членный гетероарил})$, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})-(\text{необязательно замещенный } 5-6 \text{ членный гетероарил})$,

где необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}})_2$, амина, $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})\text{амино-}$, $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})\text{амино-}$, $\text{C}_{1-4} \text{ алкил}$, галоген $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, галоген $(\text{C}_{1-4} \text{ алкокси})$ -, $\text{C}_{1-4} \text{ алкокси-}$, гидроксид $(\text{C}_{2-4} \text{ алкокси})$ -, $(\text{C}_{2-4} \text{ алкокси}) \text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $(\text{C}_{2-4} \text{ алкокси})-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}})_2$, $\text{C}_{1-4} \text{ алкокси-}(\text{C}_{1-4} \text{ алкокси})$ -, $-\text{COR}^{\text{d}}$, $-\text{CON}(\text{R}^{\text{d}})(\text{R}^{\text{f}})$ и $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{d}}$.

[315] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{e} независимо представляет собой Н.

[316] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{e} независимо представляет собой $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, $-\text{OCO}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})\text{амино-}$, $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})-\text{C}_{1-4} \text{ алкокси}$, $-\text{CO}-(\text{необязательно замещенный } 5-6 \text{ членный гетероциклоалкил})$, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})-(\text{необязательно замещенный } 5-6 \text{ членный гетероциклоалкил})$, $-\text{CO}-(\text{необязательно замещенный } 5-6 \text{ членный гетероарил})$, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})-(\text{необязательно замещенный } 5-6 \text{ членный гетероарил})$,

где необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}})_2$, амина, $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})\text{амино-}$, $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})\text{амино-}$, $\text{C}_{1-4} \text{ алкил}$, галоген $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$, галоген $(\text{C}_{1-4} \text{ алкокси})$ -, $\text{C}_{1-4} \text{ алкокси-}$, гидроксид $(\text{C}_{2-4} \text{ алкокси})$ -, $(\text{C}_{2-4} \text{ алкокси}) \text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $(\text{C}_{2-4} \text{ алкокси})-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}})_2$, $\text{C}_{1-4} \text{ алкокси-}(\text{C}_{1-4} \text{ алкокси})$ -, $-\text{COR}^{\text{d}}$, $-\text{CON}(\text{R}^{\text{d}})(\text{R}^{\text{f}})$ и $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{d}}$.

[317] В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{f} независимо представляет собой Н, гидроксид, или $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{f} независимо представляет собой Н или $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{f} независимо представляет собой Н или гидроксид. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{f} независимо представляет собой гидроксид или $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{f} независимо представляет собой Н. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{f} независимо представляет собой $(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{f} независимо представляет собой гидроксид.

[318] В некоторых вариантах осуществления, каждый из R^{I} и R^{II} независимо представляют собой $(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{окси-}$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{I} независимо представляет собой $(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{окси-}$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{II} независимо представляет собой $(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{окси-}$.

[319] В некоторых вариантах осуществления, X_5 представляет собой Н.

[320] В некоторых вариантах осуществления, X_5 представляет собой CR^{A2} , где R^{A2} выбирают из H, галогена, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-N(R^e)(R^f)$.

[321] В некоторых вариантах осуществления, X_5 представляет собой CR^{A2} , где R^{A2} выбирают из галогена, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-N(R^e)(R^f)$.

[322] В некоторых вариантах осуществления, X_5 представляет собой CR^{A2} , где R^{A2} выбирают из $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-N(R^e)(R^f)$.

[323] В некоторых вариантах осуществления, X_5 представляет собой CR^{A2} , где R^{A2} выбирают из H, галоген, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-NH_2$.

[324] В некоторых вариантах осуществления, X_5 представляет собой CR^{A2} , где R^{A2} выбирают из галогена, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-NH_2$.

[325] В некоторых вариантах осуществления, X_5 представляет собой CR^{A2} , где R^{A2} выбирают из $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-NH_2$.

[326] В некоторых вариантах осуществления, X_6 представляет собой N.

[327] В некоторых вариантах осуществления, X_6 представляет собой CR^{A1} , где R^{A1} выбирают из H, галогена, гидроксид, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-N(R^e)(R^f)$.

[328] В некоторых вариантах осуществления, X_6 представляет собой CR^{A1} , где R^{A1} выбирают из галогена, гидроксид, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-N(R^e)(R^f)$.

[329] В некоторых вариантах осуществления, X_6 представляет собой CR^{A1} , где R^{A1} выбирают из гидроксид, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-N(R^e)(R^f)$.

[330] В некоторых вариантах осуществления, X_6 представляет собой CR^{A1} , где R^{A1} выбирают из $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-N(R^e)(R^f)$.

[331] В некоторых вариантах осуществления, X_6 представляет собой CR^{A1} , где R^{A1} выбирают из H, галогена, гидроксид, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-NH_2$.

[332] В некоторых вариантах осуществления, X_6 представляет собой CR^{A1} , где R^{A1} выбирают из галогена, гидроксид, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-NH_2$.

[333] В некоторых вариантах осуществления, X_6 представляет собой CR^{A1} , где R^{A1} выбирают из гидроксид, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-NH_2$.

[349] В некоторых вариантах осуществления, X_6 представляет собой N, и X_5 представляет собой CR^{A1} , где R^{A1} представляет собой -OH.

[350] В некоторых вариантах осуществления, X_5 представляет собой CR^{A2} , и X_6 представляет собой CR^{A1} , где R^{A1} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, и R^{A2} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$.

[351] В некоторых вариантах осуществления, R^{A1} и R^{A2} независимо представляют собой H, галоген, гидроксид, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ или $-N(R^e)(R^f)$.

[352] В некоторых вариантах осуществления, X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S или NR^f , где R^f представляет собой H.

[353] В некоторых вариантах осуществления, X_3 представляет собой S, и X_4 представляет собой NR^f , где R^f представляет собой H.

[354] В некоторых вариантах осуществления, X_9 представляет собой N или CR^4 . В некоторых вариантах осуществления, X_9 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, X_9 представляет собой CR^4 . В некоторых вариантах осуществления, X_9 представляет собой CH.

[355] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I'), формулы (IA'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') или формулы (V'), где:

суммарно r и s представляют собой 1 или 2;

X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S или NR^f ;

X_5 представляет собой N или CR^{A2} ; X_6 представляет собой N или CR^{A1} ; X_9 представляет собой N или CH;

R^{A1} и R^{A2} независимо выбирают из H, галогена, гидроксид, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-NR^eR^f$.

r представляет собой 0, и R^{B1} и R^{B2} каждая представляют собой H; или

r представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и B представляет собой $-CH=CH-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH(OH)-$ или $-CH_2N(CH_3)CH_2-$;

s представляет собой 0, Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O или S;

s представляет собой 0, W_1 представляет собой C, R^{C1} представляет собой метил;

s представляет собой 0, Z_2 представляет собой C, R^{C2} представляет собой этил;

s представляет собой 0, W_1 представляет собой N, R^{C1} отсутствует;

s представляет собой 0, Z_2 представляет собой N, R^{C2} отсутствует или этил;

s представляет собой 1, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$;

R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CONH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)CH_3$ или $-NHC(O)CH_3$;

R^4 и R^6 каждая представляют собой H;

R^{14} отсутствует, метил или этил;

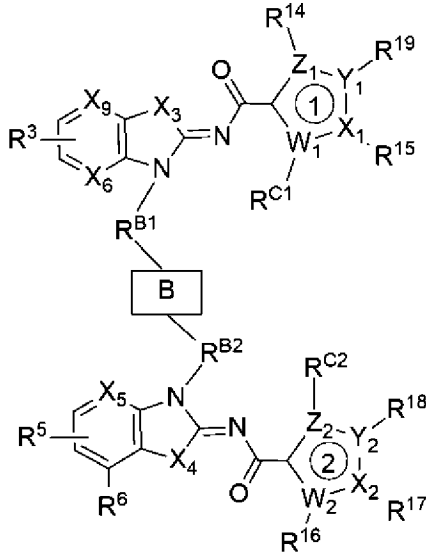
R^{15} отсутствует, представляет собой H или метил;

R^{16} отсутствует, представляет собой H, метил или этил; и

R^{17} отсутствует или представляет собой метил,

или его пролекарству, сольвату, фармацевтически приемлемой соли или таутомеру.

[356] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-B'):



(I-B')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C или N;

X_1 , X_2 , W_1 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_9 , R^3 , R^5 , R^d и R^f каждые независимо определены в формуле (IA');

R^c представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$;

B представляет собой -галоген(C_{1-5} алкил), незамещенный $-C_{1-5}$ алкил или незамещенный- C_{2-5} алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидрокси, amino, amino(C_{1-4} алкил)-, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенный фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил; где указанный необязательно замещенный фенил, или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-PO(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6}

алкил)амино-, галоген(C₁₋₆ алкил), гидроксид(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-;

R^c выбирают из H, (C₁₋₄ алкил), -CO(C₁₋₄ алкил), -OCO(C₁₋₄ алкил), -(C₁₋₄ алкил)-NH₂, -(C₁₋₄ алкил)-C₁₋₄ алкокси и -CO₂(C₁₋₄ алкил);

R⁴ и R⁶ представляют собой H;

R¹⁴ и R^{C2} каждые независимо отсутствуют или представляют собой C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d; R¹⁶ и R^{C1} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C₁₋₄ алкил; и

R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸ или R¹⁹ каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, или C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d, и

каждый R^I и R^{II} независимо представляют собой (C₁₋₆ алкил)окси-;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда (a) Z₁, Z₂, Y₁ и Y₂ каждые представляют собой N, W₁, W₂, X₁ и X₂ каждые представляют собой C; или (b) W₁, W₂, X₁ и X₂ каждые представляют собой N, Z₁, Z₂, Y₁ и Y₂ каждые представляют собой C; или (c) Z₁ и Y₁ каждые представляют собой N, W₁ и X₁ каждые представляют собой C; или (d) Z₂ и Y₂ каждые представляют собой N, W₂ и X₂ каждые представляют собой C; или (e) W₁ и X₁ каждые представляют собой N, Z₁ и Y₁ каждые представляют собой C; или (f) W₂ и X₂ каждые представляют собой N, Z₂ и Y₂ каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X₃ и X₄ представляет собой S; или X₉ представляет собой N; или

(ii) когда (a) Z₁, Z₂, Y₁ и Y₂ каждые представляют собой N, W₁, W₂, X₁ и X₂ каждые представляют собой C; или (b) W₁, W₂, X₁ и X₂ каждые представляют собой N, Z₁, Z₂, Y₁ и Y₂ каждые представляют собой C, то тогда R¹⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный с помощью галогена, -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d где R^c представляет собой H; или

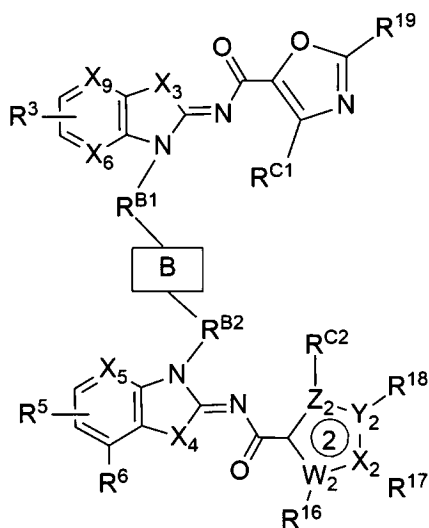
(iii) когда (a) Z₁ и Y₁ каждые представляют собой N, W₁ и X₁ каждые представляют собой C; или (b) Z₂ и Y₂ каждые представляют собой N, W₂ и X₂ каждые представляют собой C; или (c) W₁ и X₁ каждые представляют собой N, Z₁ и Y₁ каждые представляют собой C; или (d) W₂ и X₂ каждые представляют собой N, Z₂ и Y₂ каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X₅, X₆, и X₉ представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксид, необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил), замещенный (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)амино- или необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-,

где (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил), замещенного (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)амино- или необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4

заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксиды, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксиды, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидроксиды- $(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксиды- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-C_{1-4}$ алкил- $(C_{1-4}$ алкокси) и C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-.

[357] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-B'), где X_9 , представляет собой CR^4 .

[358] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (II-B'):



(II-B')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_2 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C или N;

X_2 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_9 , R^3 , R^5 , R^d и R^f каждые независимо определены в формуле (IA');

R^c представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$;

B представляет собой -галоген $(C_{1-5}$ алкил), незамещенный $-C_{1-5}$ алкил или незамещенный $-C_{1-5}$ алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, амино, амино $(C_{1-4}$ алкил)-, гидроксиды, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4

заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенный фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил; где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino-, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидроксид $(C_{1-4}$ алкил)-, $(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид $(C_{2-4}$ алкокси)-, $(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 и C_{1-4} алкокси $(C_{1-4}$ алкокси)-;

R^e выбирают из H, $(C_{1-4}$ алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил), $(C_{1-4}$ алкил)- NH_2 , $(C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкокси и $-CO_2(C_{1-4}$ алкил),

R^4 и R^6 представляют собой H;

R^{C2} отсутствует, C_{1-4} алкил или $-CH_2COOH$;

R^{16} и R^{C1} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил; и

R^{17} , R^{18} или R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, C_{1-4} алкил или галоген $(C_{1-4}$ алкил); и

каждый R^I и R^{II} независимо представляют собой $(C_{1-6}$ алкил)окси-.

[359] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (II-B'), где X_9 , представляет собой CR^4 . В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-B'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, amino-, amino $(C_{1-4}$ алкил)-, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенный фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил; где указанный необязательно замещенный фенил, или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino-, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидроксид $(C_{1-4}$ алкил)-, $(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид $(C_{2-4}$ алкокси)-, $(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 и C_{1-4} алкокси $(C_{1-4}$ алкокси)-;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и

Y_2 каждые представляют собой С; или (с) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой С; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой С; или (е) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой С; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой С, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S; или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда (a) Z_1, Z_2, Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1, W_2, X_1 и X_2 каждые представляют собой С; или (b) W_1, W_2, X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1, Z_2, Y_1 и Y_2 каждые представляют собой С, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, где R^c представляет собой H; или

(iii) когда (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой С; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой С; или (с) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой С; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой С, то тогда, по меньшей мере, один из $X_5, X_6,$ и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген(C_{1-6} алкил), гидроксид-(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид-(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-C_{1-4}$ алкил-(C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

[360] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-B'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, амино, амино(C_{1-4} алкил)-, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4

заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-6 членного гетероарила; где указанный необязательно замещенный фенил, или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидроксид $(C_{1-4}$ алкил)-, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид $(C_{2-4}$ алкокси)- и C_{1-4} алкокси $(C_{1-4}$ алкокси)-; и

R^e выбирают из H, $(C_{1-4}$ алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил) и $-CO_2(C_{1-4}$ алкил);

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S; или X_9 представляет собой N; или

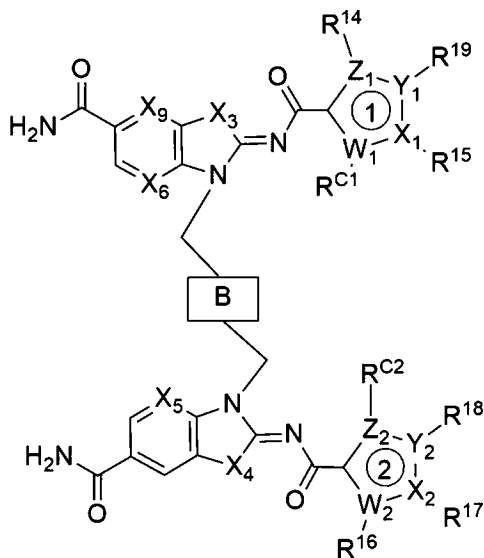
(ii) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^c R^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NR^c R^d$ и $-OCONR^c R^d$ где R^c представляет собой H; или

(iii) когда (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , и X_6 , и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидрокси, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил), замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)амино- или необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино-,

где $(C_{1-6}$ алкил) указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил), замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси-, необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)амино- или необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена,

гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидрокси- $(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-C_{1-4}$ алкил- $(C_{1-4}$ алкокси) и C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-.

[361] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-b'):



(I-b')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C или N;

X_1 , X_2 , W_1 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_9 каждая независимо определены в формуле (IA');

B представляет собой -галоген $(C_{1-5}$ алкил), незамещенный C_{1-5} алкил или незамещенный $-C_{2-5}$ алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, amino, amino $(C_{1-4}$ алкил)-, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенный фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, и где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидрокси- $(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)-

O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O- P(O)(R^IR^{II})₂, -(C₁₋₆ алкил)-NH₂, -C₁₋₄ алкил-(C₁₋₄ алкокси) и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-;

R^e выбирают из H, (C₁₋₄ алкил), -CO(C₁₋₄ алкил), -OCO(C₁₋₄ алкил), -(C₁₋₄ алкил)-NH₂, -(C₁₋₄ алкил)-C₁₋₄ алкокси и -CO₂(C₁₋₄ алкил),

каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксид, или (C₁₋₄ алкил);

R⁴ и R⁶ представляют собой H;

R¹⁴ и R^{C2} каждые независимо отсутствуют или представляют собой C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d; R¹⁶ и R^{C1} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C₁₋₄ алкил;

R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸ или R¹⁹ каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d, и

каждый R^I и R^{II} независимо представляют собой (C₁₋₆ алкил)окси-,

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда (a) Z₁, Z₂, Y₁ и Y₂ каждые представляют собой N, W₁, W₂, X₁ и X₂ каждые представляют собой C; или (b) W₁, W₂, X₁ и X₂ каждые представляют собой N, Z₁, Z₂, Y₁ и Y₂ каждые представляют собой C; или (c) Z₁ и Y₁ каждые представляют собой N, W₁ и X₁ каждые представляют собой C; или (d) Z₂ и Y₂ каждые представляют собой N, W₂ и X₂ каждые представляют собой C; или (e) W₁ и X₁ каждые представляют собой N, Z₁ и Y₁ каждые представляют собой C; или (f) W₂ и X₂ каждые представляют собой N, Z₂ и Y₂ каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X₃ и X₄ представляет собой S; или X₉ представляет собой N; или

(ii) когда (a) Z₁, Z₂, Y₁ и Y₂ каждые представляют собой N, W₁, W₂, X₁ и X₂ каждые представляют собой C; или (b) W₁, W₂, X₁ и X₂ каждые представляют собой N, Z₁, Z₂, Y₁ и Y₂ каждые представляют собой C, то тогда R¹⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный с помощью галогена, -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d где R^c представляет собой H; или

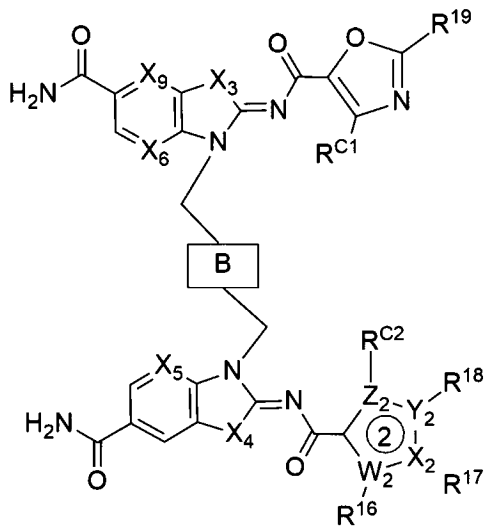
(iii) когда (a) Z₁ и Y₁ каждые представляют собой N, W₁ и X₁ каждые представляют собой C; или (b) Z₂ и Y₂ каждые представляют собой N, W₂ и X₂ каждые представляют собой C; или (c) W₁ и X₁ каждые представляют собой N, Z₁ и Y₁ каждые представляют собой C; или (d) W₂ и X₂ каждые представляют собой N, Z₂ и Y₂ каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X₅, X₆ и X₉ представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксид, необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил), замещенный (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)амино- или необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-,

где (C₁₋₆ алкил) указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил), замещенного (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)амино- или необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-

$P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидроксигруппа- $(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксигруппа- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-C_{1-4}$ алкил- $(C_{1-4}$ алкокси) и C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-.

[362] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где X_9 представляет собой CR^4 .

[363] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (II-b'):



(II-b')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_2 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

X_2 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_9 каждые независимо определены в изобретении;

B представляет собой -галоген $(C_{1-5}$ алкил), незамещенный $-C_{1-5}$ алкил или незамещенный $-C_{2-5}$ алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, амино, амино $(C_{1-4}$ алкил)-, гидроксигруппа, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенный фенил и

необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, и где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидрокси- $(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 и C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-;

R^e выбирают из H, $(C_{1-4}$ алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)- NH_2 , $-(C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкокси и $-CO_2(C_{1-4}$ алкил),

каждый R^f независимо представляет собой H, гидрокси или $(C_{1-4}$ алкил);

R^4 и R^6 представляют собой H;

R^{C2} отсутствует, представляет собой C_{1-4} алкил или $-CH_2COOH$;

R^{16} и R^{C1} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил;

R^{17} , R^{18} или R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, C_{1-4} алкил или галоген $(C_{1-4}$ алкил); и

каждый R^I и R^{II} независимо представляют собой $(C_{1-6}$ алкил)окси-.

[364] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (II-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где X_9 представляет собой CR^4 .

[365] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, амина, амина $(C_{1-4}$ алкил)-, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенный фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, и где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидрокси- $(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 и C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда (a) Z_1, Z_2, Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1, W_2, X_1 и X_2 каждые представляют собой C ; или (b) W_1, W_2, X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1, Z_2, Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C ; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C ; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C ; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C ; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C , то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S ; или X_9 представляет собой N ; или

(ii) когда (a) Z_1, Z_2, Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1, W_2, X_1 и X_2 каждые представляют собой C ; или (b) W_1, W_2, X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1, Z_2, Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C , то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$ где R^c представляет собой H ; или

(iii) когда (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C ; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C ; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C ; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C , то тогда, по меньшей мере, один из X_5, X_6 , и X_9 представляет собой N , и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген(C_{1-6} алкил), гидроксид-(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид-(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-C_{1-4}$ алкил-(C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

[366] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению имеет формулу (I-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H , галоген, гидроксид, амино, амино(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенный фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, и где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, amino, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксид(C_{1-4} алкил)-, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид(C_{2-4} алкокси)- и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-; и

R^e представляет собой H, (C_{1-4} алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил) или $-CO_2(C_{1-4}$ алкил);

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S; или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$ где R^c представляет собой H; или

(iii) когда (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 , и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный

необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидроксид- $(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-C_{1-4}$ алкил- $(C_{1-4}$ алкокси) и C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-.

[367] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-V'), (II-B'), (I-b') или (II-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксид, амина, амина $(C_{1-4}$ алкил)-, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил), необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, C_{1-4} алкоксид, фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, включающий, по меньшей мере, один азот или кислород в качестве кольцевого атома; каждый R^e независимо выбирают из H, $(C_{1-4}$ алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)- NH_2 и $-(C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкокси; и каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксид или $(C_{1-4}$ алкил).

[368] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-V'), (II-B'), (I-b') или (II-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксид, амина, амина $(C_{1-4}$ алкил)-, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил), необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксид, $-N(R^e)(R^f)$, C_{1-4} алкоксид, фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, включающий, по меньшей мере, один азот или кислород в качестве кольцевого атома; каждый R^e независимо представляет собой H или $(C_{1-4}$ алкил); и каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксид, или $(C_{1-4}$ алкил).

[369] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-V'), (II-B'), (I-b') или (II-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксид, амина, амина $(C_{1-4}$ алкил)-, необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил) или необязательно замещенный $(C_{1-6}$ алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил), необязательно замещенного $(C_{1-6}$ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксид, $-N(R^e)(R^f)$, C_{1-4} алкоксид, фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, включающий, по меньшей мере, один азот или

кислород в качестве кольцевого атома; и R^e и R^f каждый независимо представляет собой H или (C_{1-4} алкил).

[370] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-B'), (II-B'), (I-b') или (II-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} независимо представляет собой H, галоген, гидроксид, амино, амино(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из $-N(R^e)(R^f)$, тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила и морфолинила; каждый R^e независимо выбирают из H, (C_{1-4} алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)- NH_2 и $-(C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкокси; и каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксид или (C_{1-4} алкил).

[371] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-B'), (II-B'), (I-b') или (II-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} независимо представляет собой H, галоген, гидроксид, амино, амино(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из $-N(R^e)(R^f)$, тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила и морфолинила; каждый R^e независимо представляет собой H или (C_{1-4} алкил); и каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксид, или (C_{1-4} алкил).

[372] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-B'), (II-B'), (I-b') или (II-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} независимо представляет собой H, галоген, гидроксид, амино, амино(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из $-N(R^e)(R^f)$, тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила и морфолинила; и R^e и R^f каждый независимо представляет собой H или (C_{1-4} алкил).

[373] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-B'), (II-B'), (I-b') или (II-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где

Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

X_1 , X_2 , W_1 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S или NR^f ;

X_5 представляет собой N или CR^{A2} ;

X_6 представляет собой N или CR^{A1} ;

V представляет собой незамещенный $-C_{1-6}$ алкил или незамещенный $-C_{2-5}$ алкенил-; R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксид, амин, амино(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^c)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, незамещенный фенил и незамещенный 5-6 членный гетероарил;

R^c представляет собой H, (C_{1-4} алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил) или $-CO_2(C_{1-4}$ алкил);

в каждом случае присутствия, R^f представляет собой H, гидроксид или (C_{1-4} алкил);

R^{14} и R^{C2} каждые независимо отсутствуют или представляют собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$; R^{16} и R^{C1} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил; и

R^{15} , R^{17} , R^{18} или R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S; или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$ где R^c представляет собой H; или

(iii) когда (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 , и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил),

замещенный (C₁₋₆ алкил)окси-, необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)амино- или необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-,

где C₁₋₆ алкил указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил) или замещенного (C₁₋₆ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, C₁₋₄ алкоксил, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), незамещенный фенил и незамещенный 5-6 членный гетероциклоалкил.

[374] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где

Y₁, Y₂, Z₁ и Z₂ каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

X₁, X₂, W₁ и W₂ каждый независимо представляет собой C и N;

X₃, X₄, X₅, X₆ и X₉ каждые независимо определены в формуле (IA');;

V представляет собой незамещенный -C₂₋₅ алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, гидроксил, необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил), необязательно замещенный (C₁₋₆ алкил)окси-, амино или аминок(C₁₋₄ алкил)-,

где C₁₋₆ алкил указанного необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил) или необязательно замещенного (C₁₋₆ алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1 заместителя, который независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, C₁₋₄ алкоксил и незамещенный 5-6 членный гетероарил,

R¹⁴ и R^{C2} каждые независимо отсутствуют или представляют собой C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d;

R¹⁶ и R^{C1} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C₁₋₄ алкил;

R¹⁵, R¹⁷, R¹⁸ или R¹⁹ каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, или C₁₋₄ алкил, где C₁₋₄ алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда (a) Z₁, Z₂, Y₁ и Y₂ каждые представляют собой N, W₁, W₂, X₁ и X₂ каждые представляют собой C; или (b) W₁, W₂, X₁ и X₂ каждые представляют собой N, Z₁, Z₂, Y₁ и Y₂ каждые представляют собой C; или (c) Z₁ и Y₁ каждые представляют собой N, W₁ и X₁ каждые представляют собой C; или (d) Z₂ и Y₂ каждые представляют собой N, W₂ и X₂ каждые представляют собой C; или (e) W₁ и X₁ каждые представляют собой N, Z₁ и Y₁ каждые представляют собой C; или (f) W₂ и X₂ каждые представляют собой N, Z₂ и Y₂ каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X₃ и X₄ представляет собой S; или X₉ представляет собой N; или

(ii) когда (a) Z₁, Z₂, Y₁ и Y₂ каждые представляют собой N, W₁, W₂, X₁ и X₂ каждые представляют собой C; или (b) W₁, W₂, X₁ и X₂ каждые представляют собой N, Z₁, Z₂, Y₁ и Y₂ каждые представляют собой C, то тогда R¹⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный с помощью галогена, -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d где R^c представляет собой H; или

(iii) когда (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 , и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксигруппу, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещенный с помощью 1 заместителя, который независимо выбирают из группы, включающий гидроксил, C_{1-4} алкоксил и незамещенный 5-6 членный гетероарил.

[375] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-b'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где

Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

X_1 , X_2 , W_1 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , и X_9 каждые независимо определены в формуле (IA');

V представляет собой незамещенный этенил;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, гидроксигруппу, амино-, амино(C_{1-4} алкил)- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью гидроксигруппы;

R^{14} и R^{C2} каждые независимо отсутствуют или представляют собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$; R^{16} и R^{C1} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил; и

R^{15} , R^{17} , R^{18} или R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

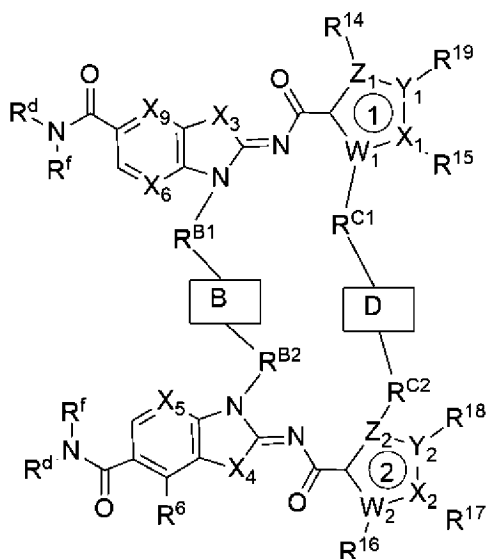
(i) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S; или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и

Y_2 каждые представляют собой С, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$ где R^c представляет собой Н; или

(iii) когда (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой С; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой С; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой С; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой С, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 , и X_9 представляет собой N, и R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой Н, гидрокси, amino, amino(C_{1-4} алкил)- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью гидроксила.

[376] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-bd')



(I-bd')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

X_1 , X_2 , W_1 и W_2 каждый независимо представляет собой С и N;

X_6 представляет собой N или CR^{A1} ;

X_9 представляет собой N или CR^4 ;

X_3 , X_4 , X_9 , R^d и R^f каждые независимо определены в изобретении;

R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$,

D представляет собой -галоген(C_{1-5} алкил), незамещенный $-C_{1-5}$ алкил, или незамещенный $-C_{1-5}$ алкенил-;

R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$;

B представляет собой -галоген(C_{1-5} алкил), незамещенный $-C_{1-5}$ алкил или незамещенный $-C_{1-5}$ алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, amino, amino(C_{1-4} алкил)-, гидроксил, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенный фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил; где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксил, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксил-(C_{1-4} алкил)-, -(C_{1-4} алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, -(C_{1-4} алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксил-(C_{2-4} алкокси)-, -(C_{2-4} алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, -(C_{1-4} алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, -(C_{1-6} алкил)- NH_2 и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-;

R^e выбирают из H, (C_{1-4} алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил), -(C_{1-4} алкил)- NH_2 , -(C_{1-4} алкил)- C_{1-4} алкокси и $-CO_2(C_{1-4}$ алкил);

R^4 и R^6 представляет собой H;

R^{14} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^c R^d$, $-CO_2 R^c$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2 NR^c R^d$ и $-OCONR^c R^d$;

R^{16} отсутствует, представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^{15} , R^{17} , R^{18} или R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^c R^d$, $-CO_2 R^c$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2 NR^c R^d$ и $-OCONR^c R^d$; и

каждый R^I и R^{II} независимо представляют собой (C_{1-6} алкил)окси-,

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

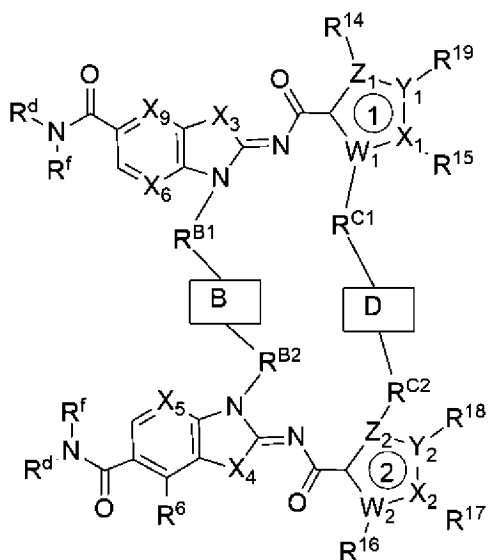
(i) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S; или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^c R^d$, $-CO_2 R^c$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2 NR^c R^d$ и $-OCONR^c R^d$ где R^c представляет собой H; или

(iii) когда (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 , и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксигруппу, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино-, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген(C_{1-6} алкил), гидроксигруппа-(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксигруппа-(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-C_{1-4}$ алкил-(C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

[377] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-bd')



(I-bd')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

X_1 , X_2 , W_1 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_5 представляет собой N или CR^{A2} ;

X_6 представляет собой N или CR^{A1} ;

X_3, X_4, X_9, R^d и R^f каждые независимо определены в формуле (IA);

R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$;

D представляет собой -галоген(C_{1-5} алкил), незамещенный $-C_{1-5}$ алкил или незамещенный $-C_{2-5}$ алкенил-;

R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$;

V представляет собой -галоген(C_{1-5} алкил), незамещенный $-C_{1-5}$ алкил, или незамещенный $-C_{2-5}$ алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, амина, амина(C_{1-4} алкил)-, гидроксил, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенный фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил; где указанный необязательно замещенный фенил, или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, амина, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, галоген(C_{1-6} алкил), гидрокси-(C_{1-4} алкил)-, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси-(C_{2-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-;

R^e выбирают из H, (C_{1-4} алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил) и $-CO_2(C_{1-4}$ алкил);

R^4 и R^6 представляют собой H;

R^{14} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

R^{16} независимо отсутствует, представляет собой H или C_{1-4} алкил; и

R^{15} , R^{17} , R^{18} или R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда (a) Z_1, Z_2, Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1, W_2, X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1, W_2, X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1, Z_2, Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2

каждые представляют собой С, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S; или X_9 представляет собой N; или

(ii) когда (a) Z_1, Z_2, Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1, W_2, X_1 и X_2 каждые представляют собой С; или (b) W_1, W_2, X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1, Z_2, Y_1 и Y_2 каждые представляют собой С, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$ где R^c представляет собой H; или

(iii) когда (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой С; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой С; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой С; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой С, то тогда, по меньшей мере, один из $X_5, X_6,$ и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенный фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил; где указанный необязательно замещенный фенил, или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксид-(C_{1-4} алкил)-, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид-(C_{2-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

[378] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-bd'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где X_9 представляет собой CR^4 .

[379] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-bd'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксид, амино, амино(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, C_{1-6} алкоксил, фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, включающий, по меньшей мере, один азот или кислород в качестве кольцевого атома;

каждый R^e независимо выбирают из H, $-(C_{1-4}$ алкил)- NH_2 и $-(C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкокси; и

каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксид или C_{1-4} алкил.

[380] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-bd'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксильную группу, амино-, амино(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксильную группу, $-N(R^e)(R^f)$, C_{1-4} алкоксильную группу, фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, включающий, по меньшей мере, один азот или кислород в качестве кольцевого атома; каждый R^e независимо представляет собой H или (C_{1-4} алкил); и каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксильную группу или (C_{1-4} алкил).

[381] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-bd'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксильную группу, амино-, амино(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксильную группу, $-N(R^e)(R^f)$, C_{1-4} алкоксильную группу, фенил и необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, включающий, по меньшей мере, один азот или кислород в качестве кольцевого атома; и R^e и R^f каждый независимо представляет собой H или (C_{1-4} алкил).

[382] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-bd'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} независимо представляет собой H, галоген, гидроксильную группу, амино-, амино(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из $-N(R^e)(R^f)$, тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила и морфолинила; каждый R^e независимо выбирают из H, (C_{1-4} алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)- NH_2 и $-(C_{1-4}$ алкил) C_{1-4} алкокси; и каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксильную группу или (C_{1-4} алкил).

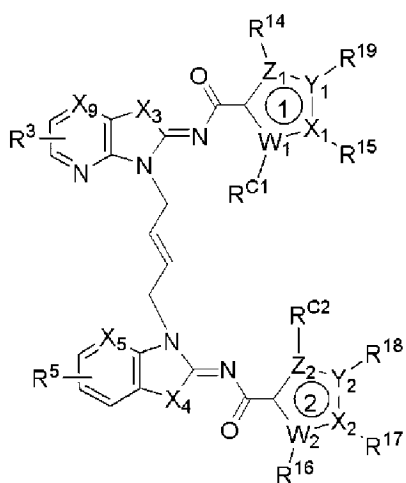
[383] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-bd'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} независимо представляет собой H, галоген, гидроксильную группу, амино-, амино(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из $-N(R^e)(R^f)$, тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила и морфолинила;

каждый R^e независимо представляет собой H или (C_{1-4} алкил); и каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксильный или (C_{1-4} алкил).

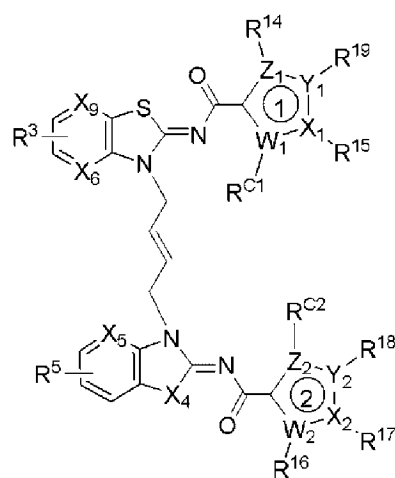
[384] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (I-bd'), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} независимо представляет собой H, галоген, гидроксильный, амино-, амино(C_{1-4} алкил)-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, и C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из -N(R^e)(R^f), тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила и морфолинила; и R^e и R^f каждый независимо представляет собой H или (C_{1-4} алкил).

[385] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение имеет формулу (V-a), (V-b), (V-c), (V-d), (V-e), (V-e1), (V-e2), (V-f), (V-f1), (V-f2), (V-f3), (V-f4), (V-f5), (V-f6), (V-f7), (V-g), (V-g1), (V-g2), (V-g3), (V-g4), (V-g5), (V-g6), (V-g7), (V-h), (V-h1), (V-h2), (V-h3), (V-h4), (V-h5), (V-h6), (V-h7), (V-i), (V-i1), (V-i2), (V-i3), (V-i4), (V-i5), (V-i6) или (V-i7).

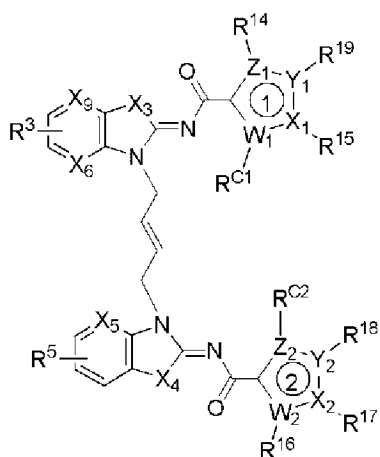
[386] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение имеет формулу (V-a), формулу (V-b), формулу (V-c), формулу (V-d), формулу (V-e), формулу (V-e1) или формулу (V-e2):



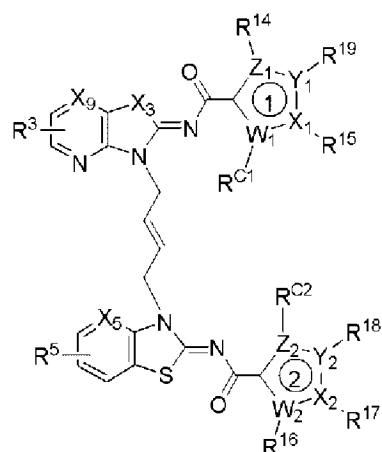
(V-a)



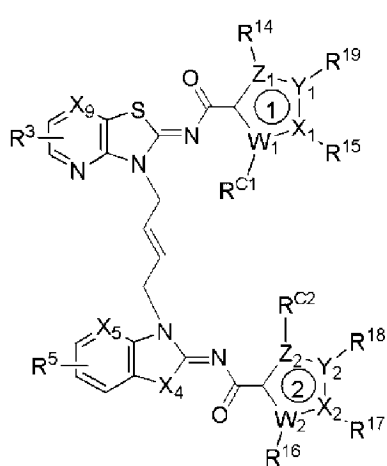
(V-b)



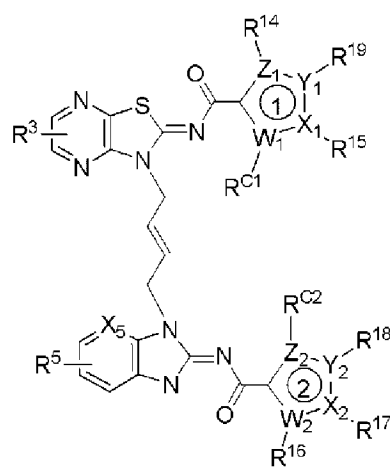
(V-c)



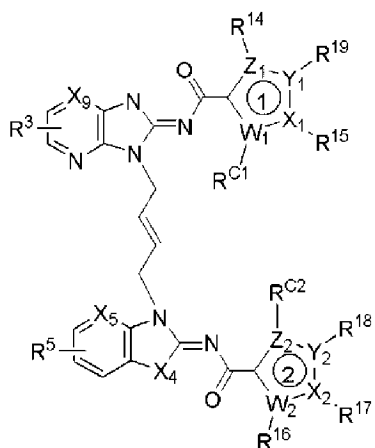
(V-d)



(V-e)



(V-e1)



(V-e2)

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

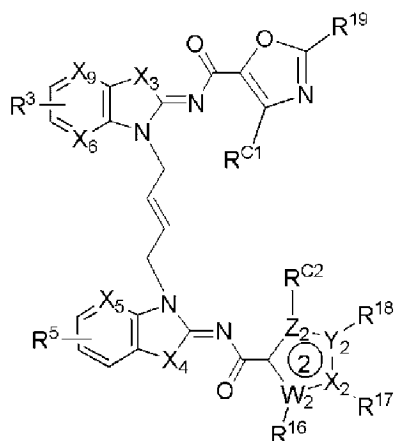
Y_1 , Y_2 , Z_1 , Z_2 , X_1 , X_2 , W_1 , W_2 , X_5 , X_6 , X_9 , X_3 , X_4 , R^{C1} , R^{C2} , R^3 , R^5 , R^{14} , R^{16} , R^{15} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^e и R^f каждые независимо определены в формуле (V'); и

R^{A2} и R^{A1} , в случае их присутствия, каждый независимо представляет собой галоген, гидроксил, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

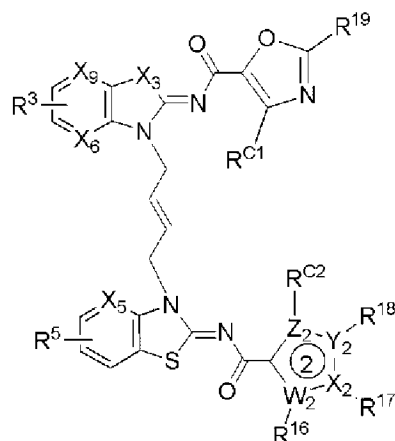
где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$ и $-COOH$.

[387] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V-a), формуле (V-b), формуле (V-c), формуле (V-d), формуле (V-e), или формуле (V-e2), где X_9 представляет собой CH .

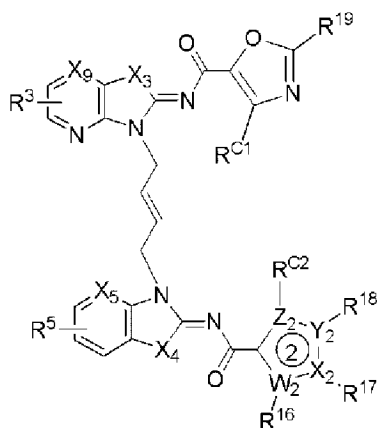
[388] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение имеет формулу (V-f), формулу (V-f1), формулу (V-f2), формулу (V-f3), формулу (V-f4), формулу (V-f5), формулу (V-f6) или формулу (V-f7):



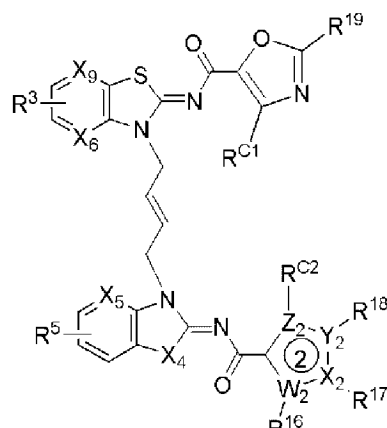
(V-f)



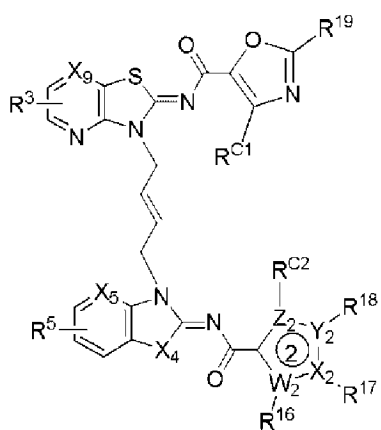
(V-f1)



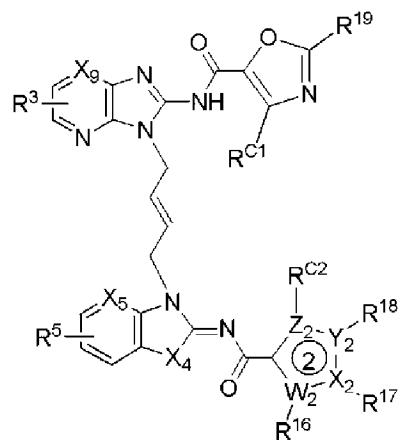
(V-f2)



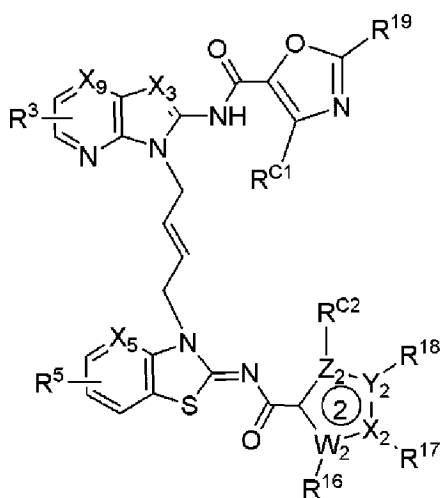
(V-f3)



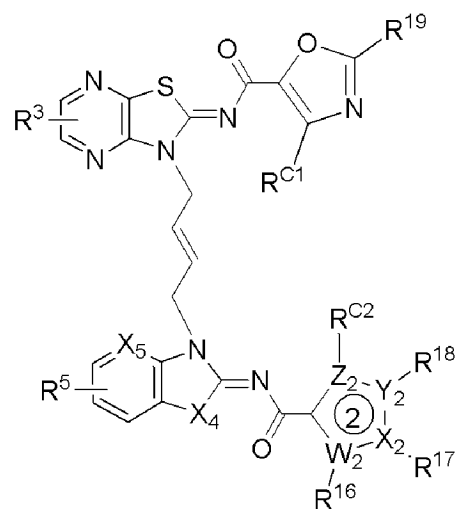
(V-f4)



(V-f5)



(V-f6)



(V-f7)

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_2 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

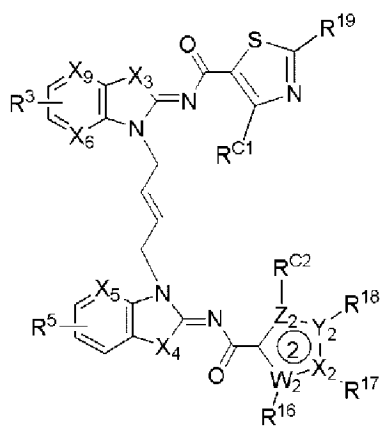
X_2 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_9 , R^{16} , R^{C1} , R^c , R^3 , R^5 , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^d каждые независимо определены в формуле (V'); и

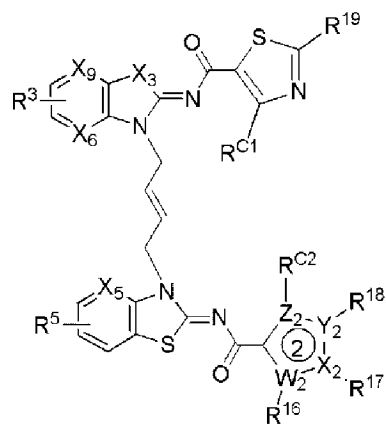
R^{C2} каждый независимо отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[389] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V-f), формуле (V-f1), формуле (V-f2), формуле (V-f3), формуле (V-f4), формуле (V-f5) или формуле (V-f6), где X_9 представляет собой CH.

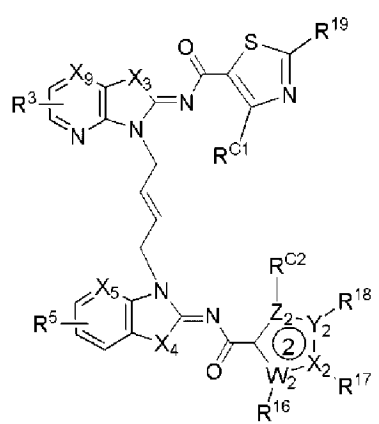
[390] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение имеет формулу (V-g), формулу (V-g1), формулу (V-g2), формулу (V-g3), формулу (V-g4), формулу (V-g5), формулу (V-g6) или формулу (V-f7):



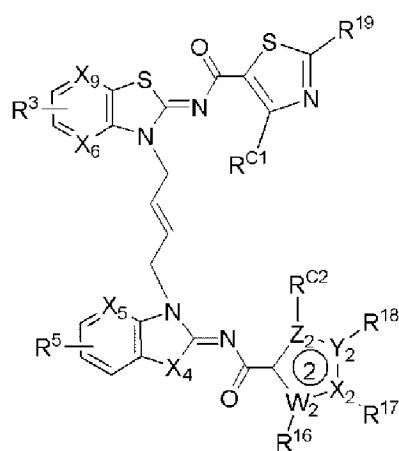
(V-g)



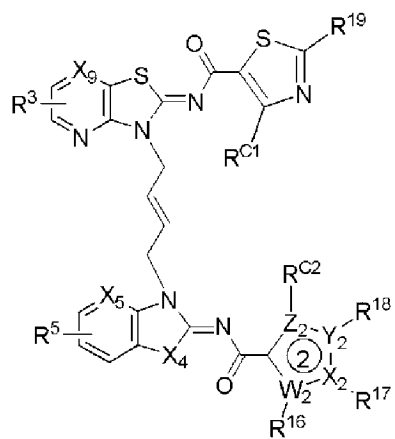
(V-g1)



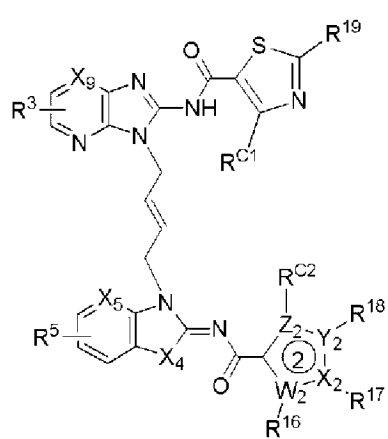
(V-g2)



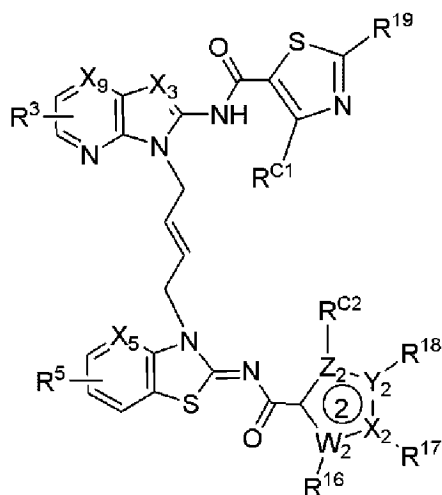
(V-g3)



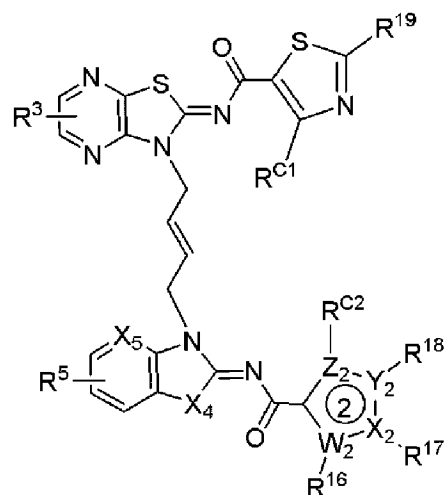
(V-g4)



(V-g5)



(V-g6)



(V-g7)

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_2 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

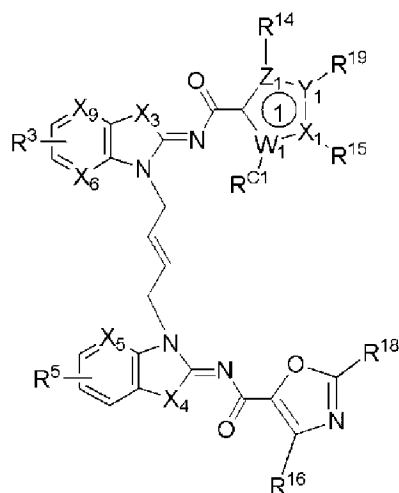
X_2 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_9 , R^c , R^{c1} , R^3 , R^5 , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^d каждые независимо определены в формуле (V'); и

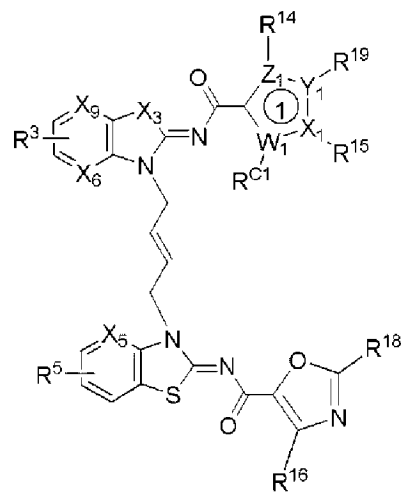
R^{c2} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[391] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V-g), формуле (V-g1), формуле (V-g2), формуле (V-g3), формуле (V-g4), формуле (V-g5) или формуле (V-g6), где X_9 представляет собой CH.

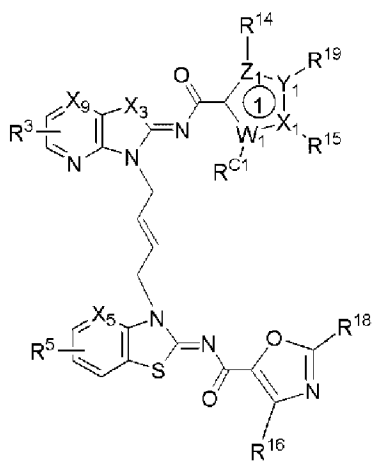
[392] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение имеет формулу (V-h), формулу (V-h1), формулу (V-h2), формулу (V-h3), формулу (V-h4), формулу (V-h5), формулу (V-h6) или формулу (V-h7):



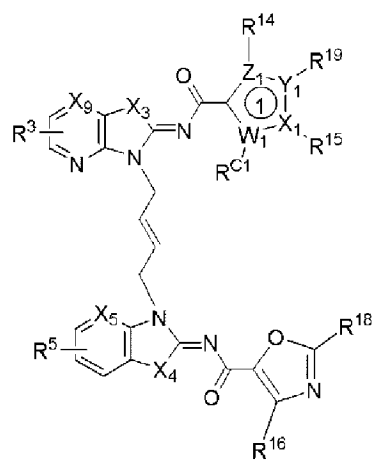
(V-h)



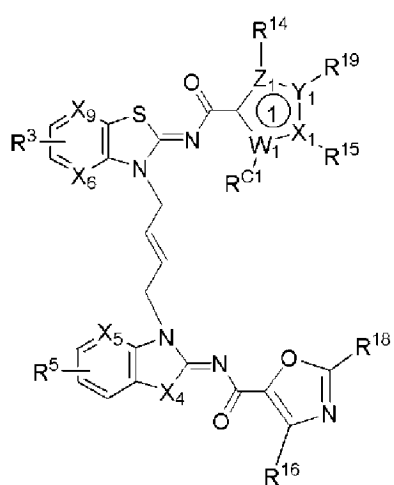
(V-h1)



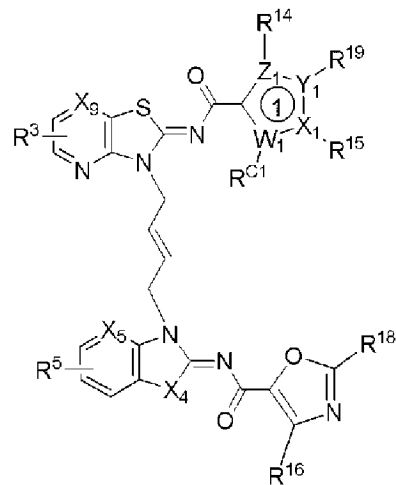
(V-h2)



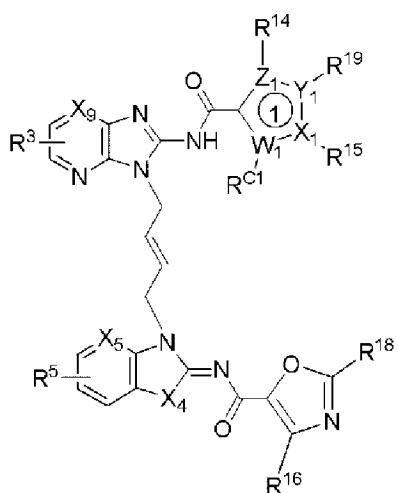
(V-h3)



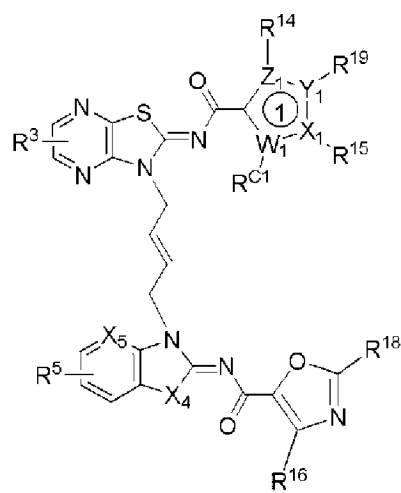
(V-h4)



(V-h5)



(V-h6)



(V-h7)

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер,
где:

Y_1 и Z_1 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

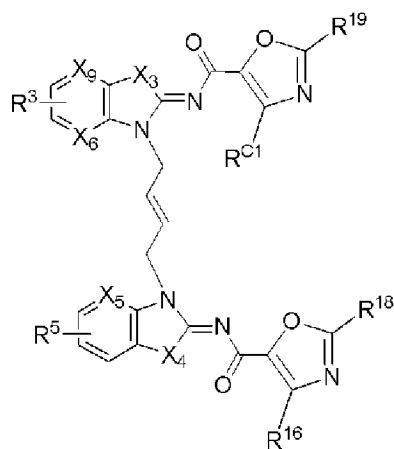
X_1 и W_1 каждый независимо представляет собой C и N;

X_5 , X_6 , X_9 , X_3 , X_4 , R^c , R^3 , R^5 , R^{16} , R^{15} , R^{18} , R^{19} , R^{C1} и R^d каждые независимо определены в формуле (V');

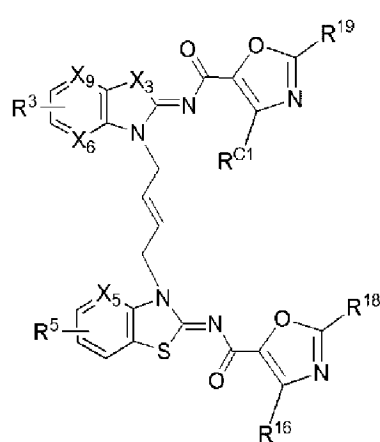
R^{14} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

[393] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V-h), формуле (V-h1), формуле (V-h2), формуле (V-h3), формуле (V-h4), формуле (V-h5) или формуле (V-h6), где X_9 представляет собой CH.

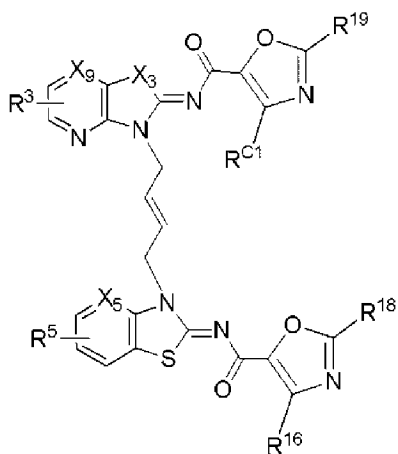
[394] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение имеет формулу (V-i), формулу (V-i1), формулу (V-i2), формулу (V-i3), формулу (V-i4), формулу (V-i5), формулу (V-i6) или формулу (V-i7):



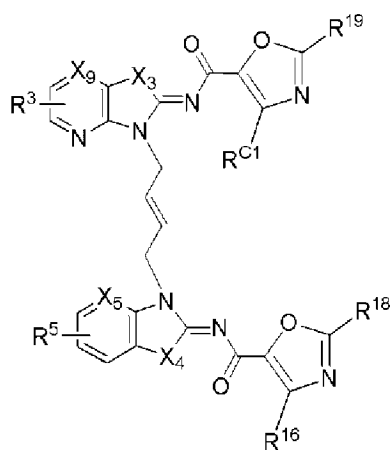
(V-i)



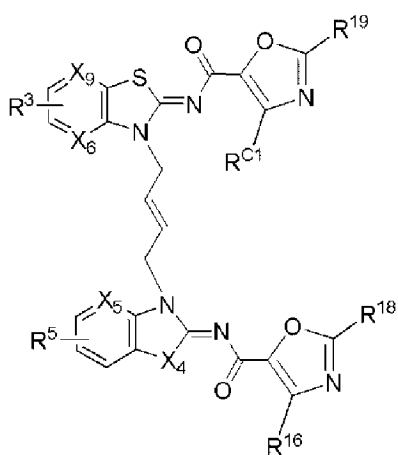
(V-i1)



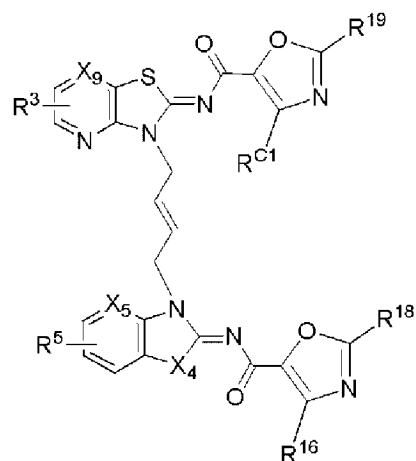
(V-i2)



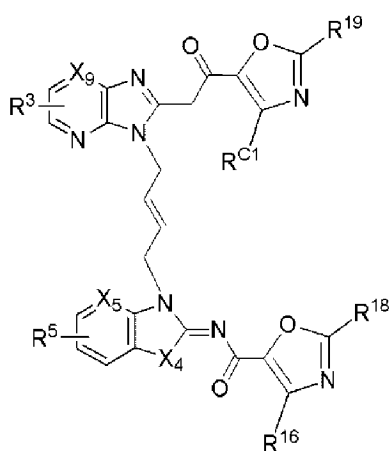
(V-i3)



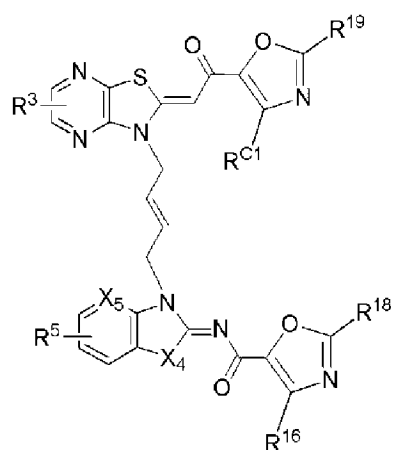
(V-i4)



(V-i5)



(V-i6)



(V-i7)

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

X_9 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , R^3 , R^5 , R^{16} , R^{18} , R^{19} и R^{C1} каждые независимо определены в формуле (V').

[395] В некоторых вариантах осуществления, соединение принадлежит к формуле (V-i), формуле (V-i1), формуле (V-i2), формуле (V-i3), формуле (V-i4), формуле (V-i5) или формуле (V-i6), где X_9 представляет собой CH.

[396] В некоторых вариантах осуществления, когда соединение формулы (V') имеет формулу (V-c), формулу (V-f), формулу (V-g), формулу (V-h) или формулу (V-i), по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S, или, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_9 представляет собой N.

[397] В некоторых вариантах осуществления, когда s представляет собой 0, и r представляет собой 1, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S, или, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_9 представляет собой N.

[398] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S, или, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_9 представляет собой N.

[399] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S.

[400] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_9 представляет собой N.

[401] В некоторых вариантах осуществления, X_5 , X_6 и X_9 каждые представляют собой CH, и X_3 и X_4 каждые представляют собой N.

[402] В некоторых вариантах осуществления, X_5 , X_6 и X_9 каждые представляют собой CH; X_3 представляет собой S; и X_4 представляет собой N.

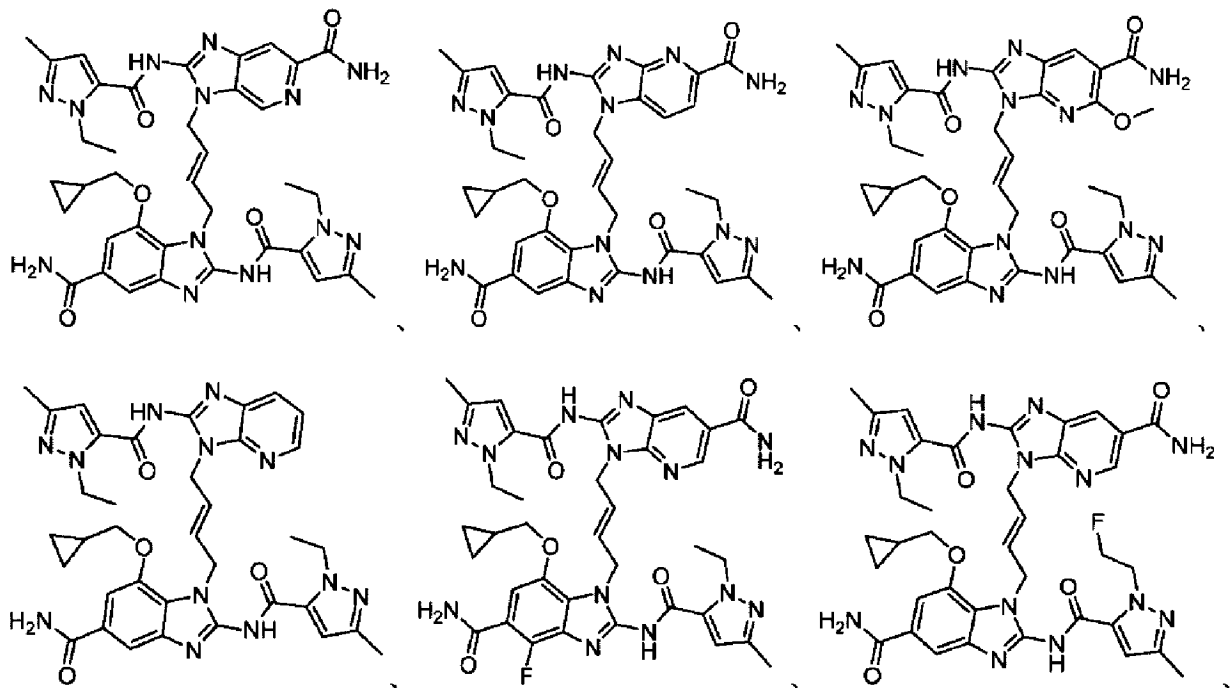
[403] В некоторых вариантах осуществления X_5 и X_9 каждые представляют собой CH, и X_6 , X_3 и X_4 каждые представляют собой N.

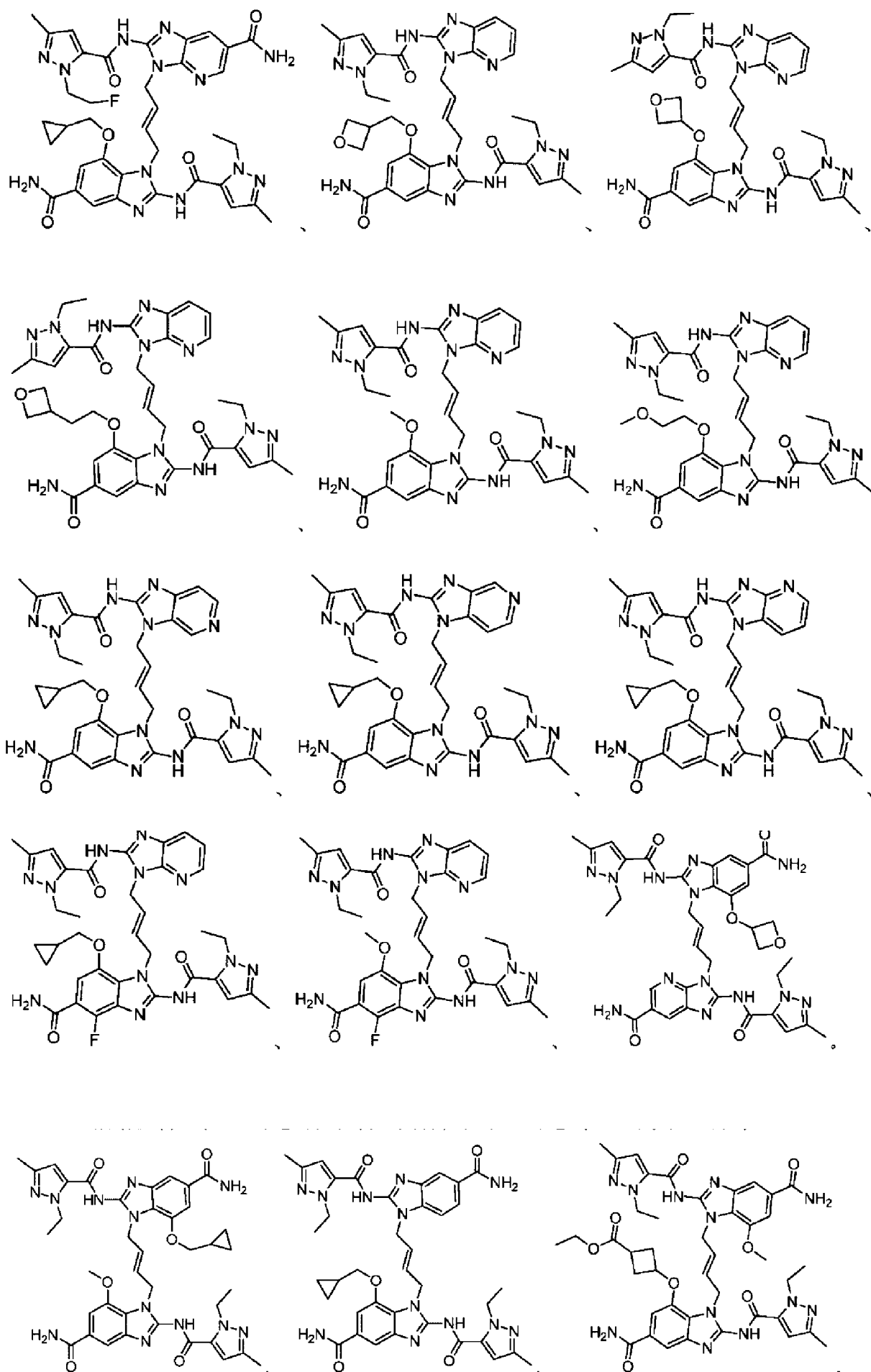
[404] В некоторых вариантах осуществления, X_5 и X_9 каждые представляют собой CH; X_6 и X_4 каждые представляют собой N; и X_3 представляет собой S.

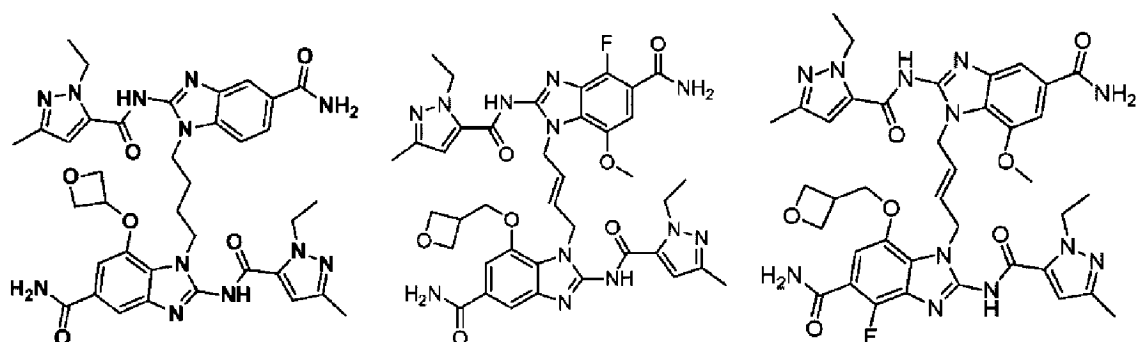
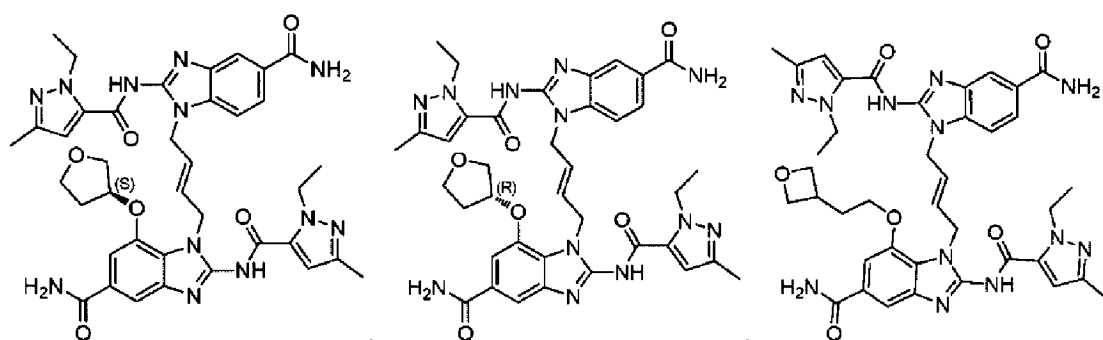
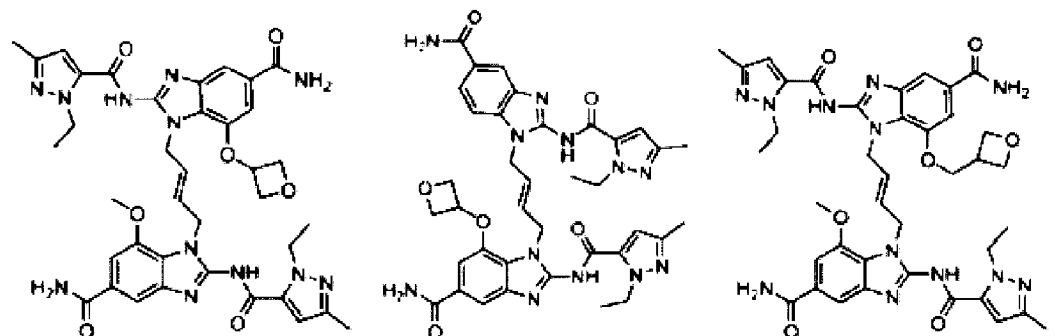
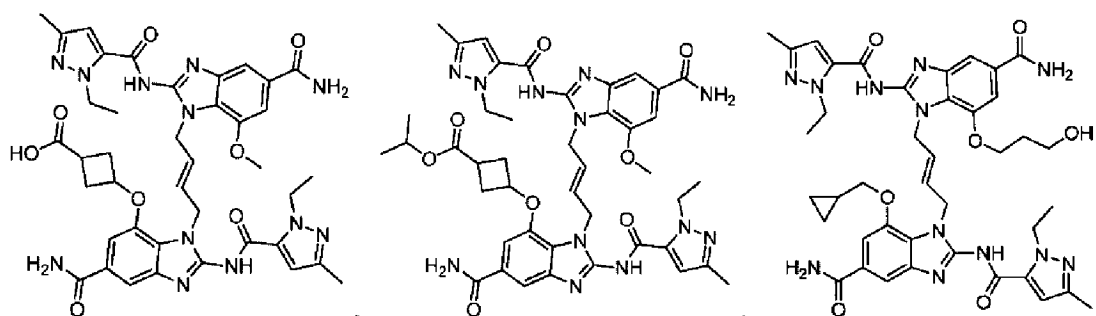
[405] В некоторых вариантах осуществления, X_5 и X_9 каждые представляют собой CH; X_6 и X_3 каждые представляют собой N; и X_4 представляет собой S.

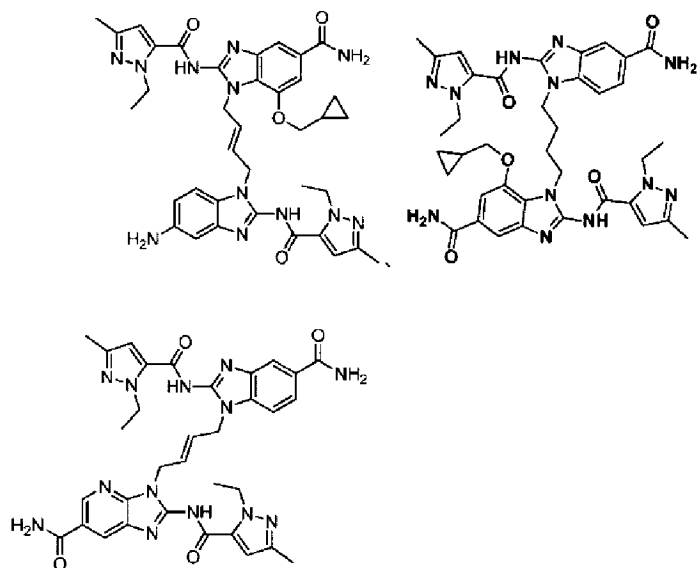
[406] В некоторых вариантах осуществления, X_5 представляет собой CH; X_6 , X_4 и X_9 каждые представляют собой N; и X_3 представляет собой S.

[407] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению не выбирают из следующих соединений:









И

[408] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению не являются следующими соединениями:

(E)-N, N'-((бут-2-ен-1,4-диилбис(5-карбамоил-7-(2-гидрокси-этокс)-1H-бензо[d]имидазол-1,2-диил))бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид);

(E)-N, N'-((бут-2-ен-1,4-диилбис(5-карбамоил-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-1,2-диил))бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид);

(E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид;

N, N'-(((1S,2S)-циклопропан-1,2-диил)бис(метилен))бис(5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1,2-диил))бис(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид);

(E)-1,1'-((бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(2,5-диметилфуран-3-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

(E)-N, N'-((гекс-3-ен-1,6-диилбис(5-карбамоил-1H-бензо[d]-имидазол-1,2-диил))бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид);

(E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид;

(E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(2,4-диметилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,4-диметилоксазол-5-карбоксамид;

(E)-N, N'-((бут-2-ен-1,4-диилбис(5-карбамоил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1,2-диил))бис(2,4-диметилоксазол-5-карбоксамид);

(E)-N, N'-((бут-2-ен-1,4-диилбис(5-карбамоил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1,2-диил))бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид);

(E)-1,1'-((бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

(Z)-4-карбамоил-1,15-бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-8,9,16,19-тетрагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетраазаацклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']диинден-12-карбоновая кислота;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(фуран-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(фуран-2-карбоксамидо)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-2-(1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1H-пиррол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-2-(1H-пиррол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид;

(Z)-1,15-бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-8,9,16,19-тетрагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетраазаацклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']диинден-4,12-дикарбоксамид;

N-(5-карбамоил-1-(2-((1R,2R)-2-(2-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этил)-циклопропил)этил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид;

(E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-(2-гидроксиэтокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид;

(E)-2-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]-имидазол-7-ил)окси)уксусная кислота;

(E)-2-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-(2-гидроксиэтокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)уксусная кислота;

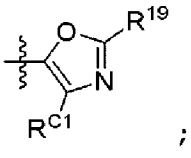
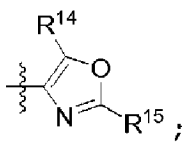
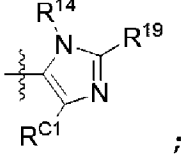
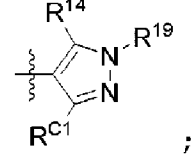
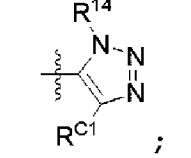
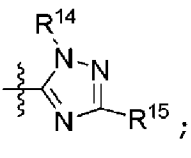
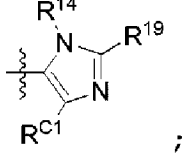
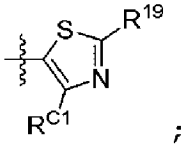
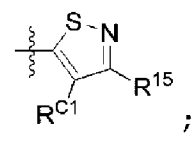
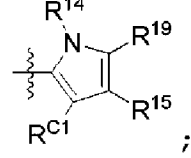
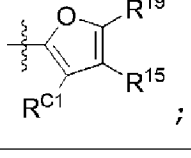
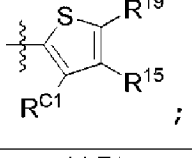
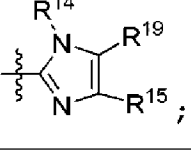
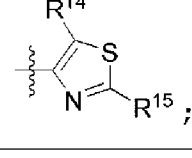
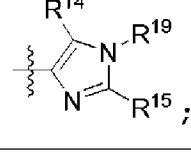
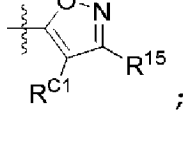
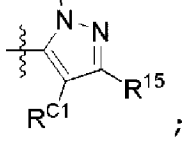
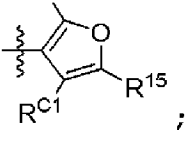
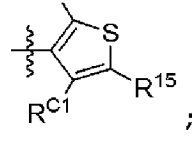
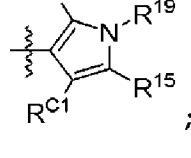
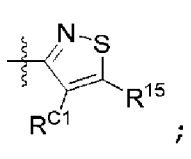
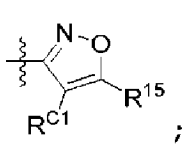
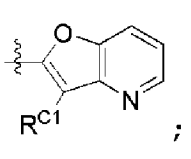
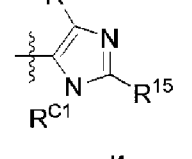
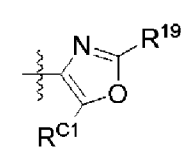
(E)-1,15-бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-N-(2-гидроксиэтил)-8,9,16,19-тетрагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетраазаацклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']диинден-4,12-дикарбоксамид;

(E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(2-(диметиламино)этокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид; или

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-(2-гидроксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]-имидазол-5-карбоксамид.

[409] Типичные соединения по этому изобретению включают соединения из приведенных в изобретении примеров их синтеза и оценки их биологической активности. Следует иметь в виду, что настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I'), формулы (IA'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V') в форме свободного основания и в форме их солей, например, в форме их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединениям формулы (I'), формулы (IA'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V') в форме свободного основания. В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединениям формулы (I'), формулы (IA'), формулы (II'), формулы (III'), формулы (IV') и формулы (V') в форме соли, в частности, в форме фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, следует иметь в виду, что в некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединениям из приведенных в изобретении примеров их синтеза и оценки их биологической активности в форме свободного основания. В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к соединениям из приведенных в изобретении примеров их синтеза и оценки их биологической активности в форме соли, в частности, в форме фармацевтически приемлемой соли.

[410] В некоторых вариантах осуществления, в соединении формулы (I'), (IA'), (III'), (IV'), (V'), (I-B'), (I-b'), (II-B'), (II-b'), (V-a), (V-b), (V-c), (V-d), (V-e), (V-e1), (V-e2), (V-h), (V-h1), (V-h2), (V-h3), (V-h4), (V-h5), (V-h6) или (V-h7), кольцо 1 выбирают из любого одного кольца, приведенного далее:

(1) 	(2) 	(3) 	(4) 	(5) 
(6) 	(7) 	(8) 	(9) 	(10) 
(11) 	(12) 	(13) 	(14) 	(15) 
(16) 	(17) 	(18) 	(19) 	(20) 
(21) 	(22) 	(23) 	(24)  и	(25) 

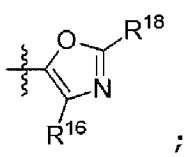
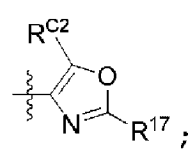
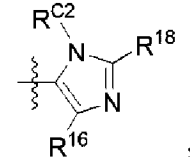
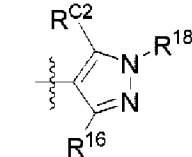
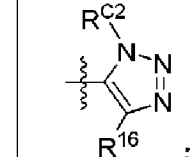
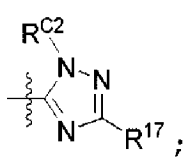
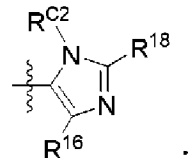
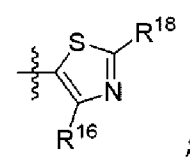
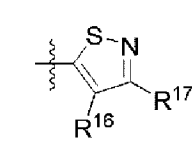
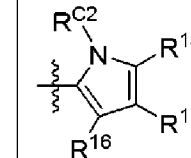
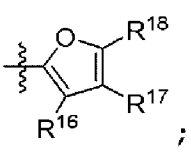
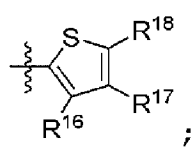
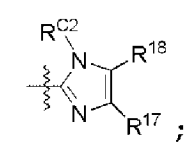
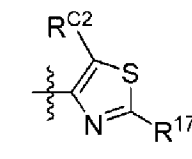
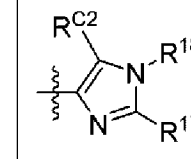
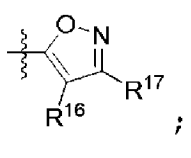
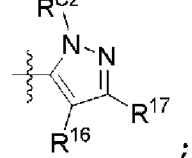
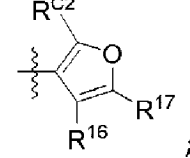
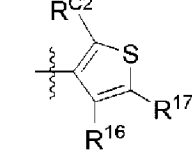
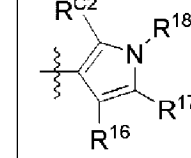
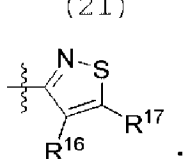
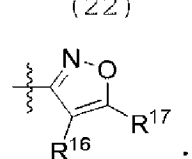
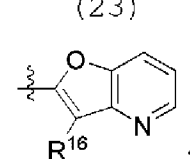
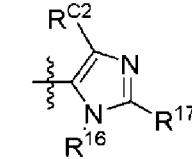
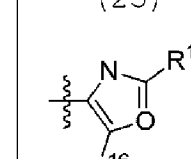
где:

R^{14} , R^{15} , R^{19} и R^{C1} каждый независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил замещен с помощью галогена или $-CO_2H$.

[411] В некоторых вариантах осуществления, C_{1-4} алкил представляет собой метил или этил.

[412] В некоторых вариантах осуществления, C_{1-4} алкил представляет собой метил, замещенный с помощью $-COOH$.

[413] В некоторых вариантах осуществления, в соединении формулы (I'), (IA'), (III'), (IV'), (V'), (I-B'), (I-b'), (II-B'), (II-b'), (V-a), (V-b), (V-c), (V-d), (V-e), (V-e1), (V-e2), (V-f), (V-f1), (V-f2), (V-f3), (V-f4), (V-f5), (V-f6), (V-f7), (V-g), (V-g1), (V-g2), (V-g3), (V-g4), (V-g5), (V-g6) или (V-g7), кольцо 2 выбирают из любого одного кольца, приведенного далее:

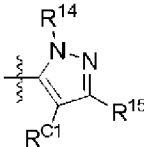
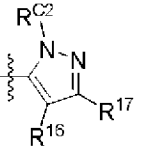
(1) 	(2) 	(3) 	(4) 	(5) 
(6) 	(7) 	(8) 	(9) 	(10) 
(11) 	(12) 	(13) 	(14) 	(15) 
(16) 	(17) 	(18) 	(19) 	(20) 
(21) 	(22) 	(23) 	(24) 	(25) 

где:

R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{C2} каждый независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил замещен с помощью галогена или $-CO_2H$.

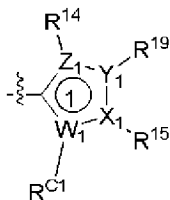
[414] В некоторых вариантах осуществления, один или более из R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{C2} представляет собой метил, этил, или метил, замещенный с помощью $-COOH$,

при условии, что когда r представляет собой 1, s представляет собой 0, кольцо 1

представляет собой , и кольцо 2 представляет собой , то тогда, по

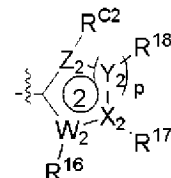
меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S, или, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_9 представляет собой N.

[415] В некоторых вариантах осуществления, один или более из R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{C2} представляет собой метил, этил, или метил, замещенный с помощью $-\text{COOH}$, при условии, что когда r представляет собой 1, s представляет собой 0, кольцо 1



представляет собой

, и кольцо 2 представляет собой

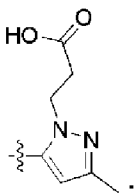
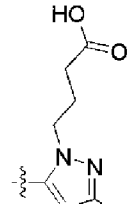
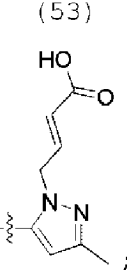
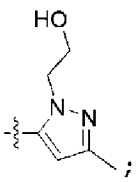
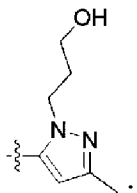
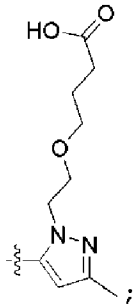
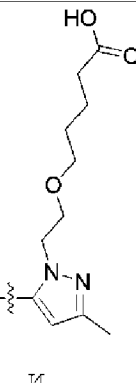
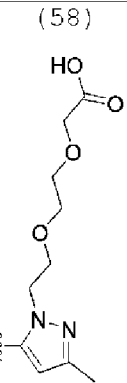


, то тогда,

по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S, или, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_9 представляет собой N.

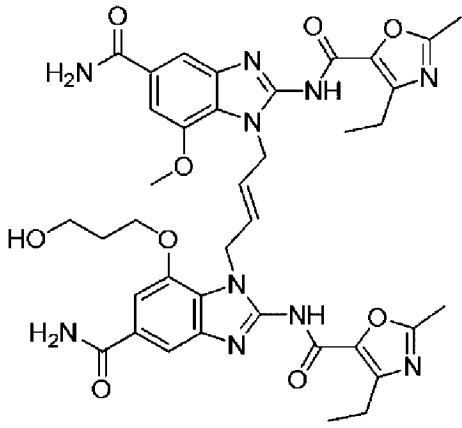
[416] В некоторых вариантах осуществления, кольцо 1 и кольцо 2 каждые независимо выбирают из любого одного кольца, приведенного далее:

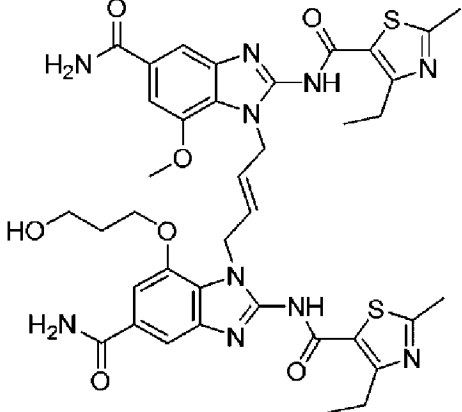
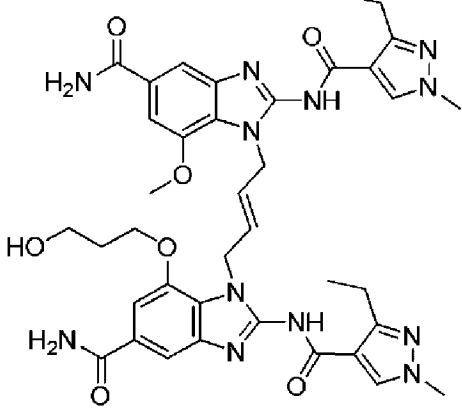
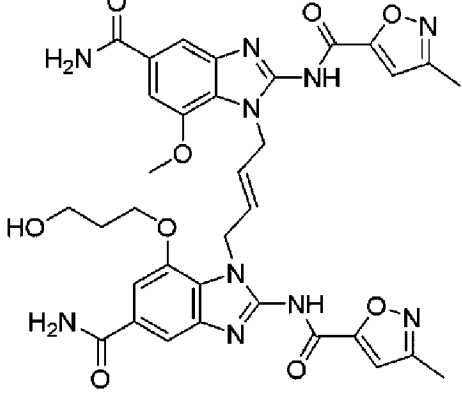
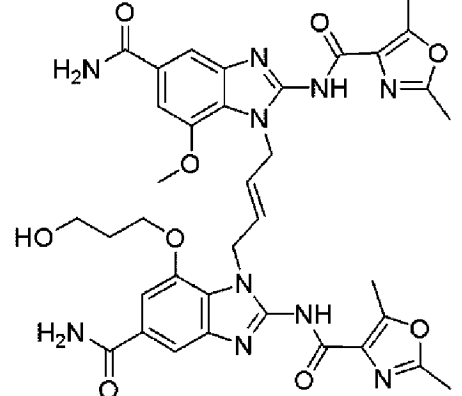
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
(11)	(12)	(13)	(14)	(15)
(16)	(17)	(18)	(19)	(20)
(21)	(22)	(23)	(24)	(25)
(26)	(27)	(28)	(29)	(30)
(31)	(32)	(33)	(34)	(35)
(36)	(37)	(38)	(39)	(40)
(41)	(42)	(43)	(44)	(45)
(46)	(47)	(48)	(49)	(50)

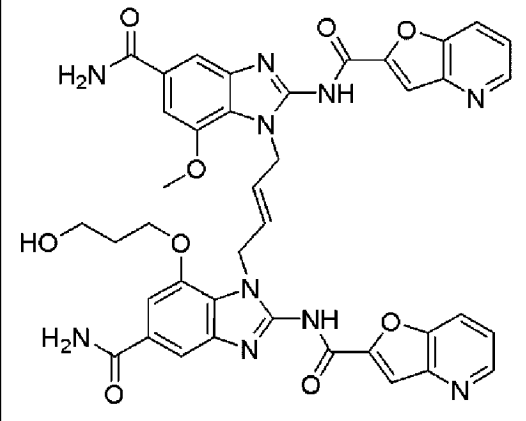
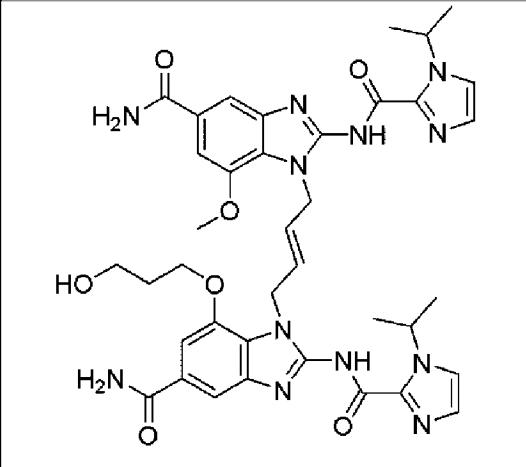
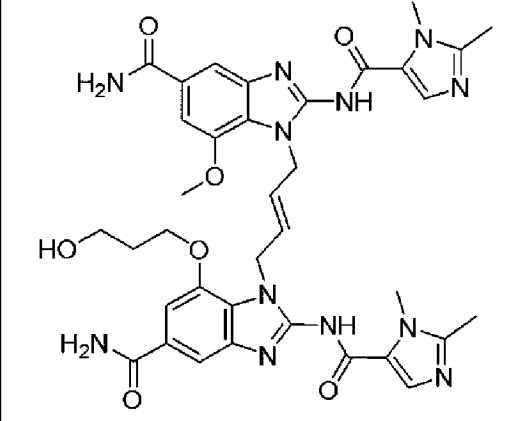
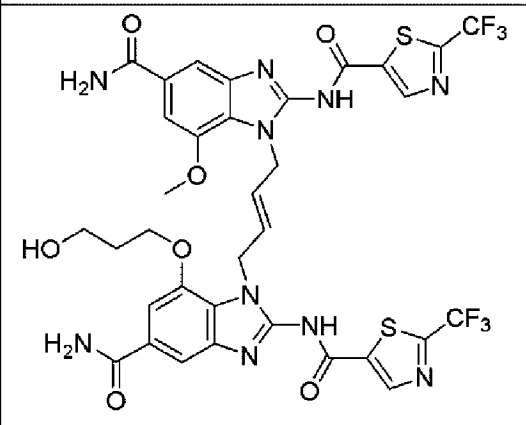
 (51);	 (52);	 (53);	 (54);	 (55);
 (56);	 (57) и	 (58).		

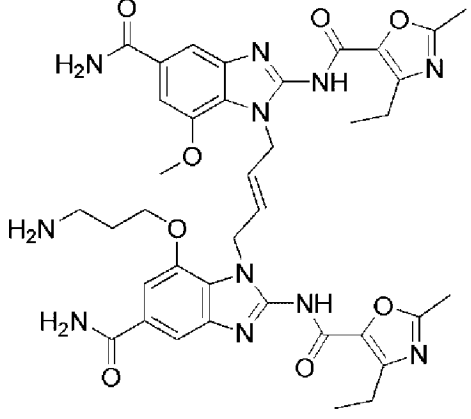
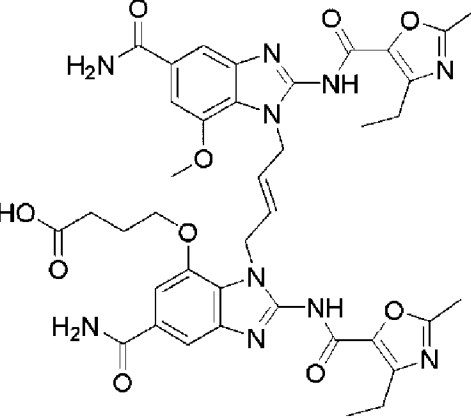
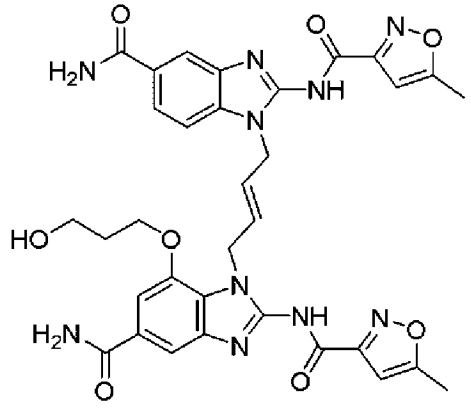
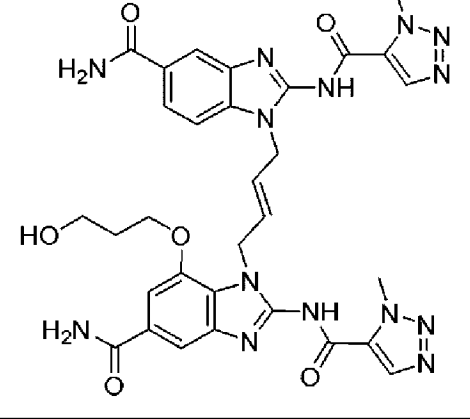
[417] В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению выбирают из соединений, приведенных в таблице 1, или их таутомер, или их пролекарство, или их соль, в частности их фармацевтически приемлемую соль.

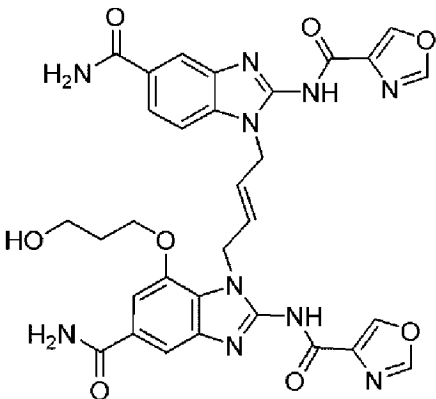
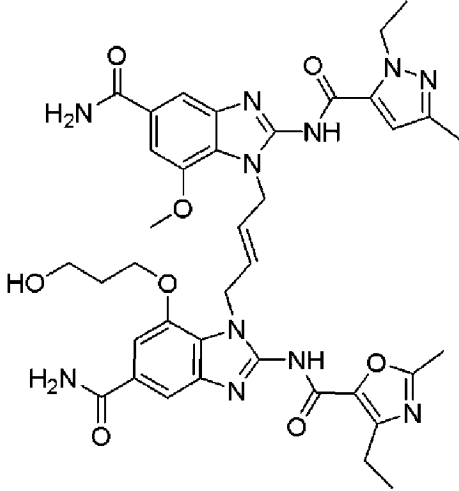
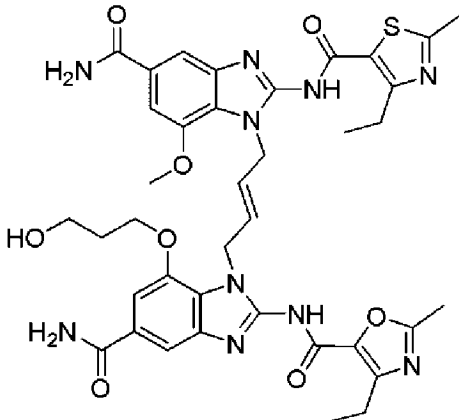
Таблица 1

Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
1	9		783,30

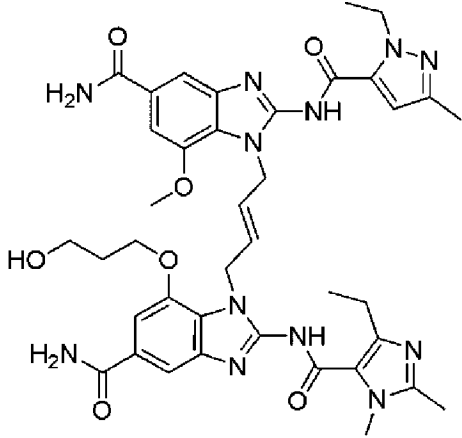
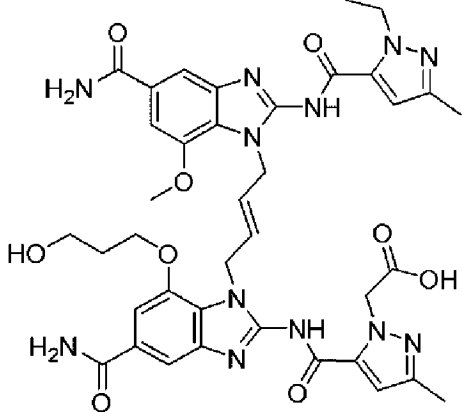
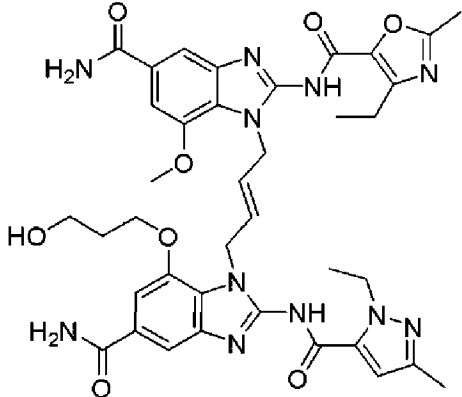
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
2	10		815,20
3	11		781,20
4	12		727,30
5	13		755,10

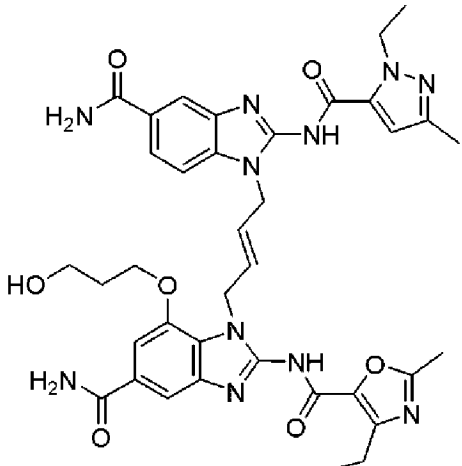
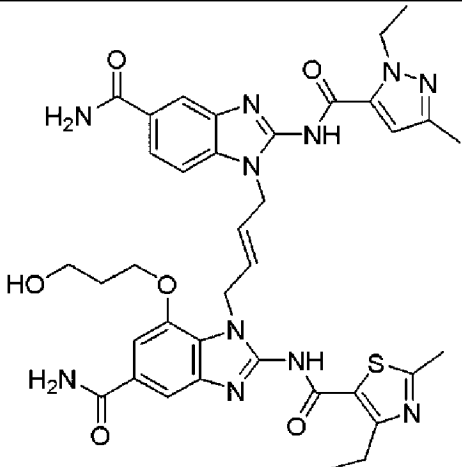
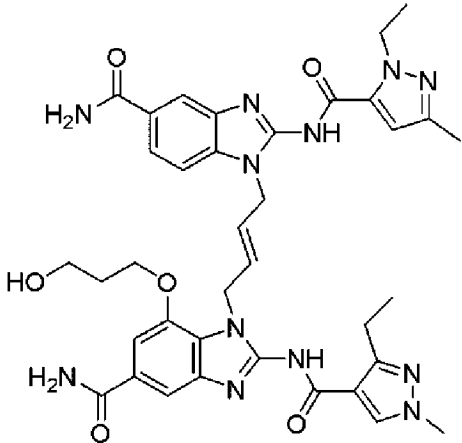
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
6	14		799,20
7	15		781,40
8	16		753,15
9	17		867,05

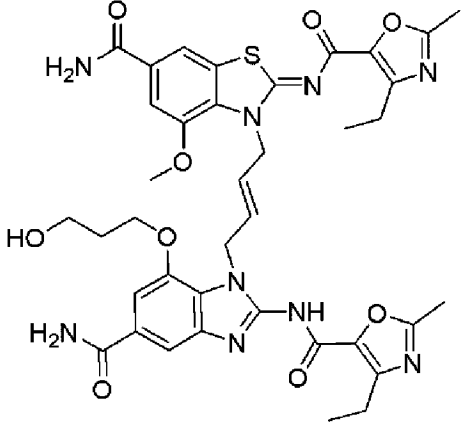
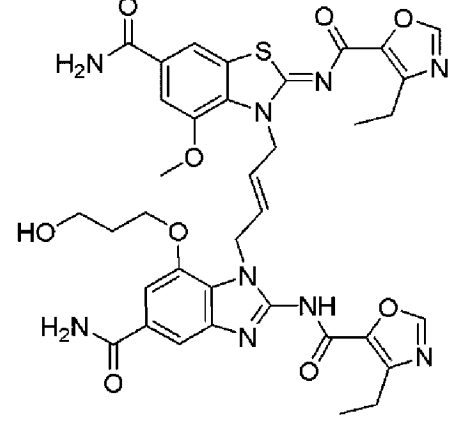
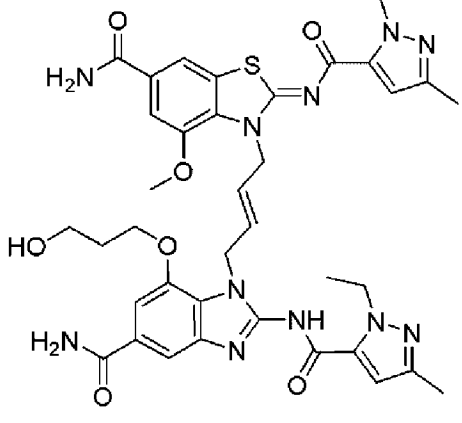
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
10	18		782,38
11	19		811,30
12	26		697,26
13	27		697,28

Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
14	28		669,22
15	36		782,15
16	37		799,20

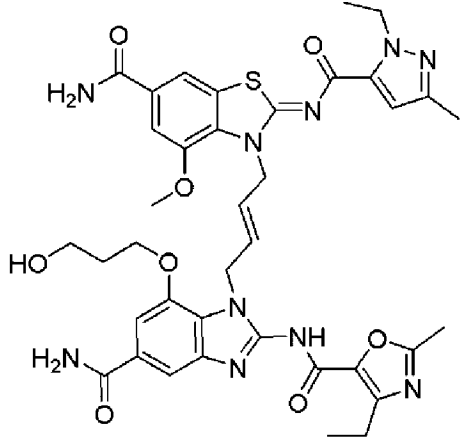
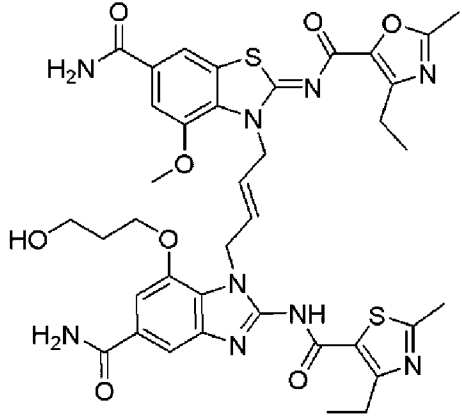
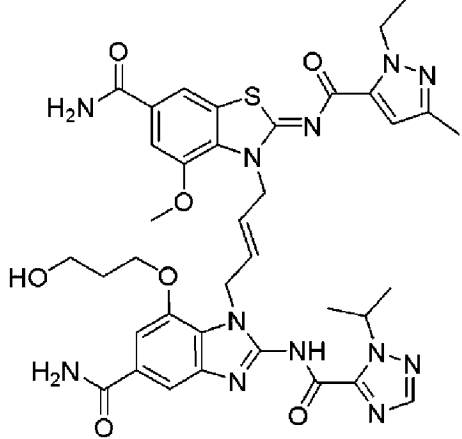
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
17	38		798,30
18	39		781,20
19	40		799,30

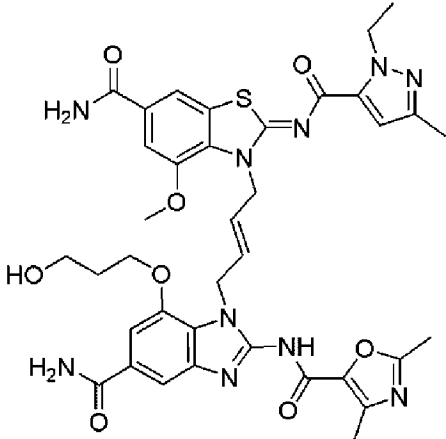
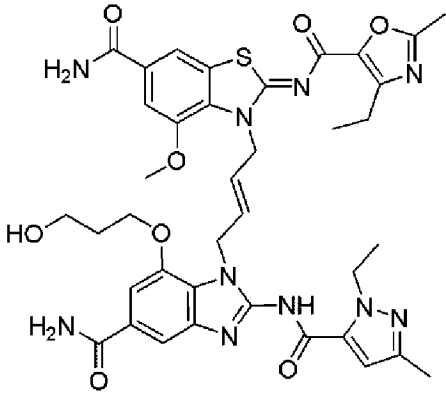
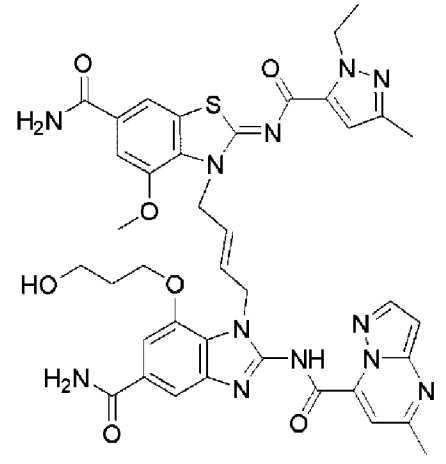
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
20	41		795, 30
21	42		811, 30
22	43		782, 30

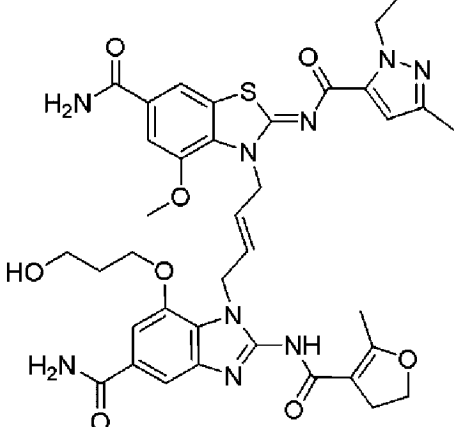
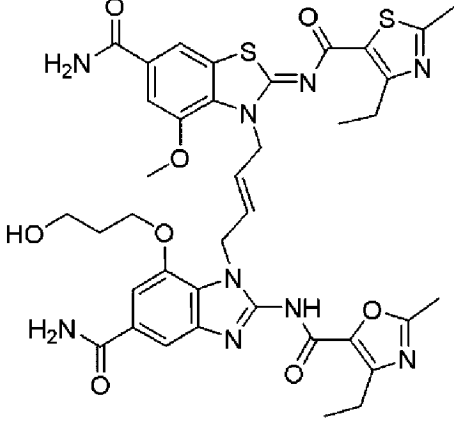
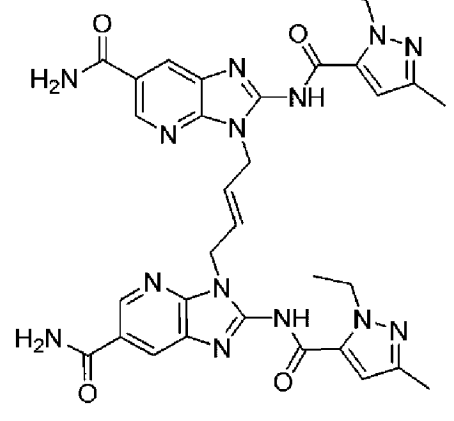
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
23	51		752,30
24	52		768,20
25	53		751,25

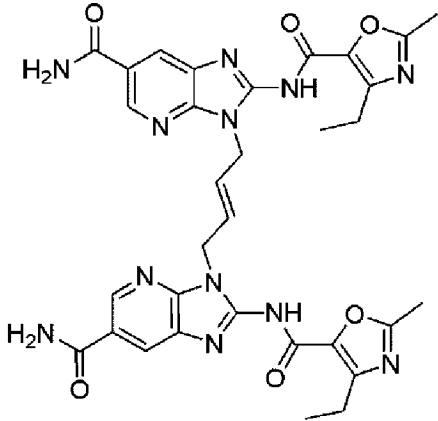
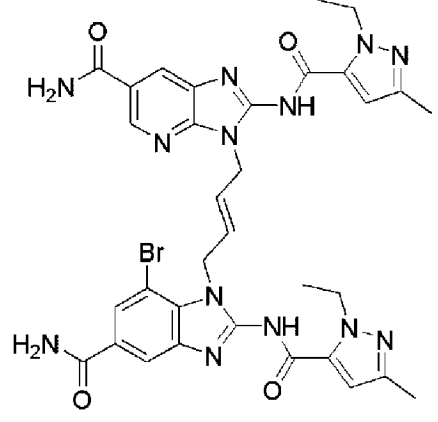
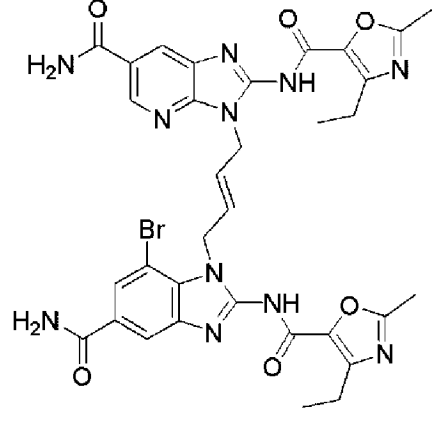
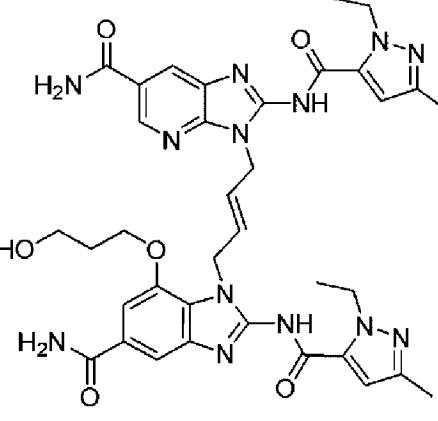
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
26	63		800,20
27	64		772,20
28	65		798,20

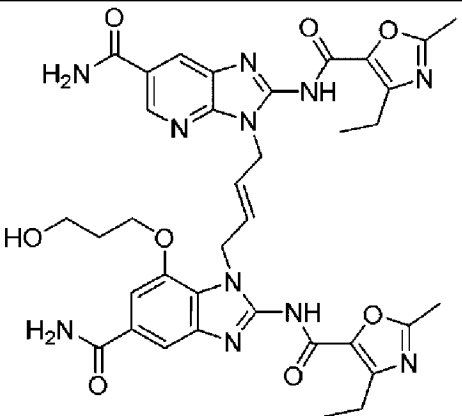
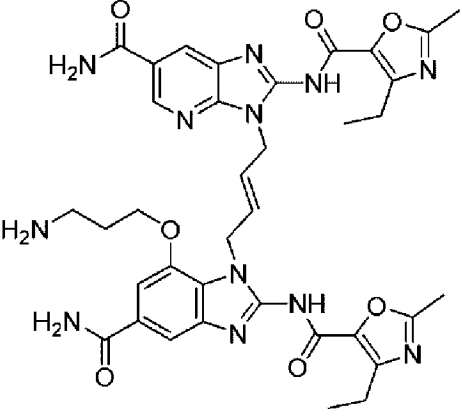
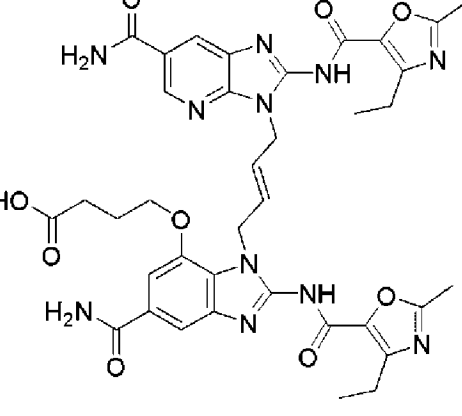
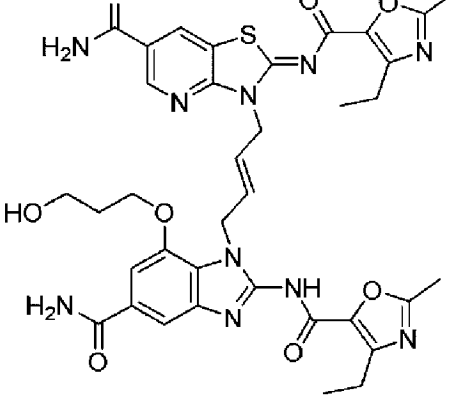
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
29	66		828,20
30	67		797,30
31	68		826,30

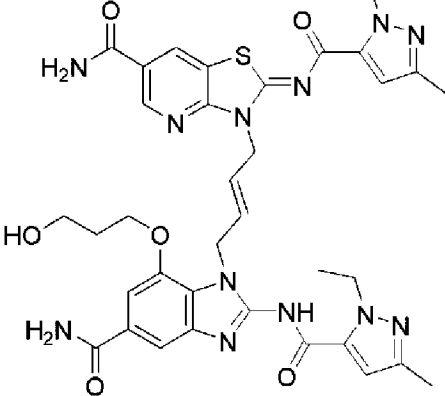
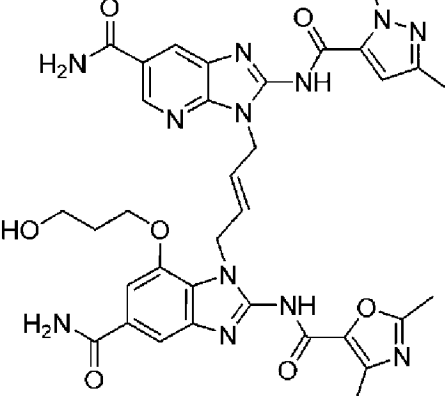
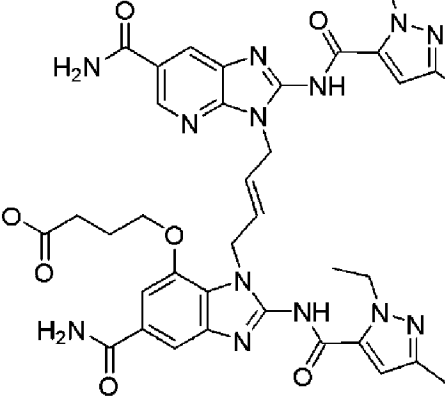
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
32	69		799, 30
33	70		816, 20
34	71		799, 30

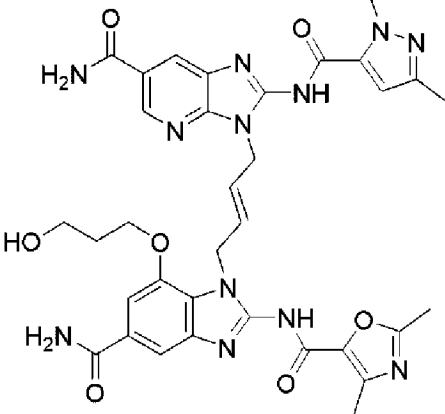
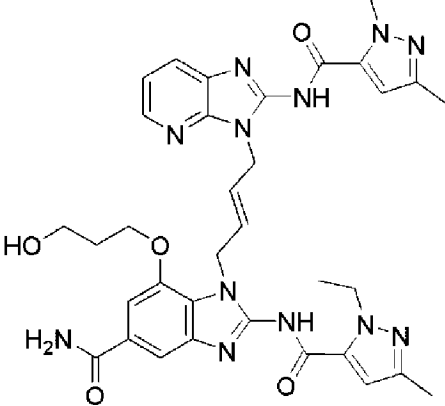
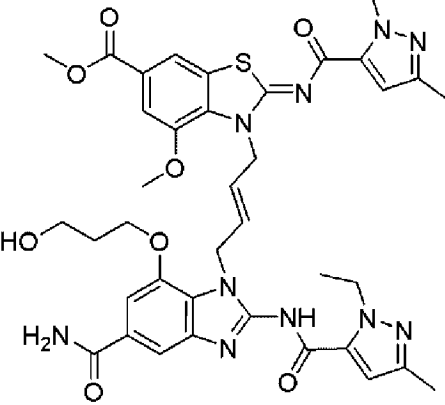
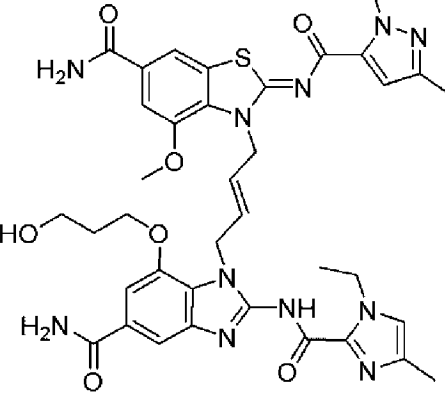
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
35	72	 <p>The structure of compound 72 features a central benzothiazine core. The benzene ring is substituted with a primary amide group (-NH₂), a methoxy group (-OCH₃), and a propyl 3-hydroxypropoxy group (-O(CH₂)₃OH). The thiophene ring is substituted with a primary amide group (-NH₂) and a methyl group (-CH₃). The benzothiazine ring is substituted with a propyl 3-hydroxypropoxy group (-O(CH₂)₃OH) and a methyl group (-CH₃). The benzothiazine ring is also substituted with a primary amide group (-NH₂) and a methyl group (-CH₃).</p>	785, 20
36	73	 <p>The structure of compound 73 features a central benzothiazine core. The benzene ring is substituted with a primary amide group (-NH₂), a methoxy group (-OCH₃), and a propyl 3-hydroxypropoxy group (-O(CH₂)₃OH). The thiophene ring is substituted with a primary amide group (-NH₂) and a methyl group (-CH₃). The benzothiazine ring is substituted with a propyl 3-hydroxypropoxy group (-O(CH₂)₃OH) and a methyl group (-CH₃). The benzothiazine ring is also substituted with a primary amide group (-NH₂) and a methyl group (-CH₃).</p>	799, 30
37	74	 <p>The structure of compound 74 features a central benzothiazine core. The benzene ring is substituted with a primary amide group (-NH₂), a methoxy group (-OCH₃), and a propyl 3-hydroxypropoxy group (-O(CH₂)₃OH). The thiophene ring is substituted with a primary amide group (-NH₂) and a methyl group (-CH₃). The benzothiazine ring is substituted with a propyl 3-hydroxypropoxy group (-O(CH₂)₃OH) and a methyl group (-CH₃). The benzothiazine ring is also substituted with a primary amide group (-NH₂) and a methyl group (-CH₃).</p>	822, 25

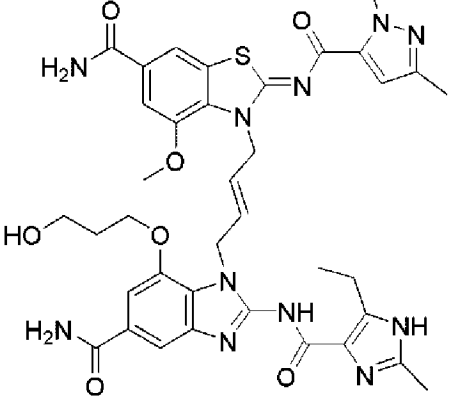
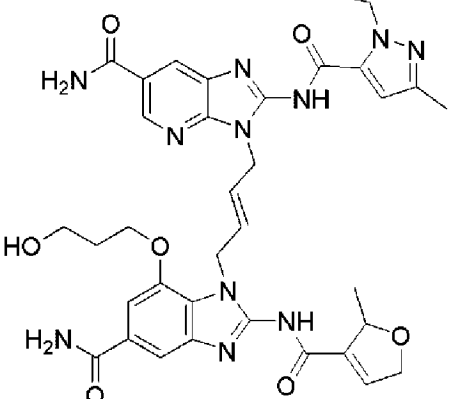
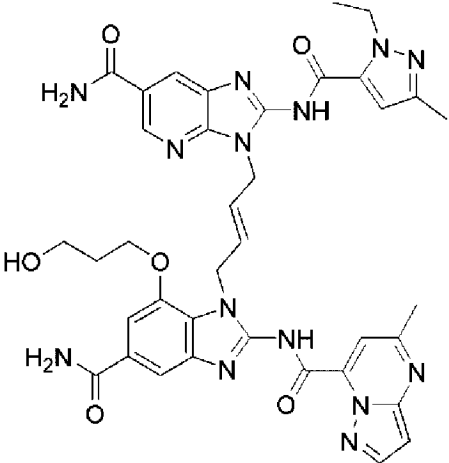
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
38	75		772, 30
39	76		816, 20
40	84		679, 20

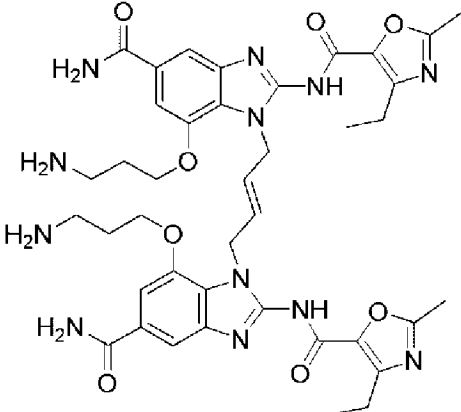
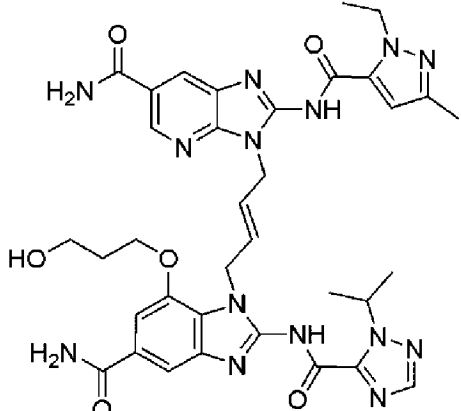
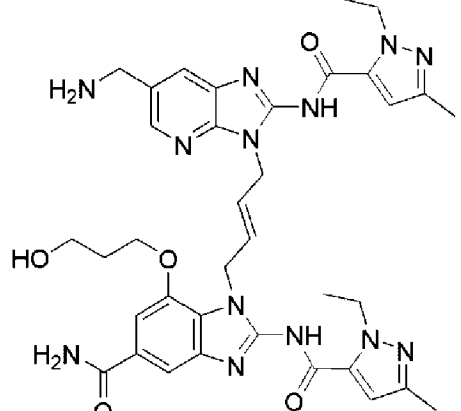
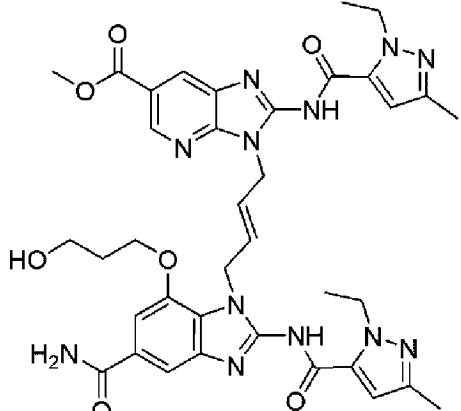
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
41	85		681, 10
42	89		757, 20
43	90		758, 10
44	94		752, 30

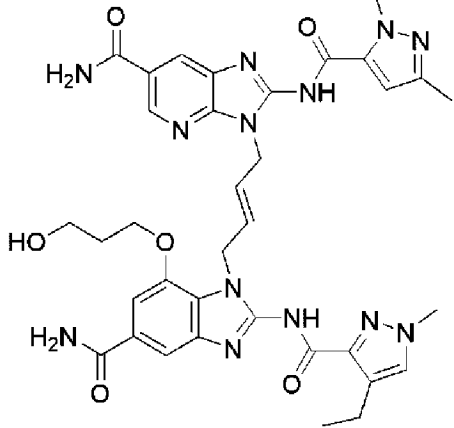
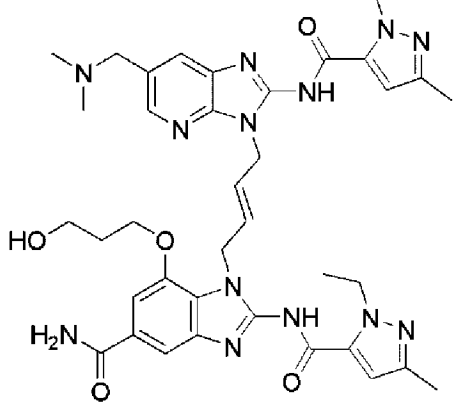
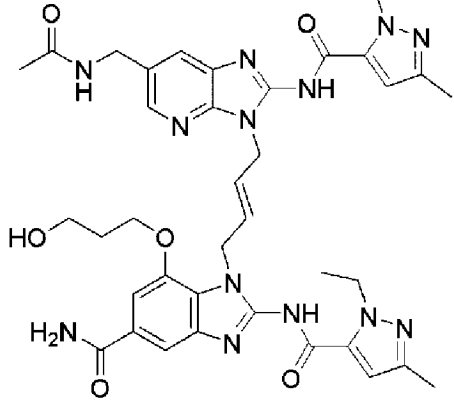
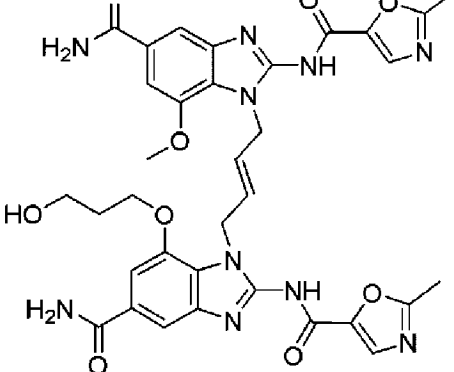
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
45	95		754,25
46	96		753,30
47	97		782,30
48	109		771,29

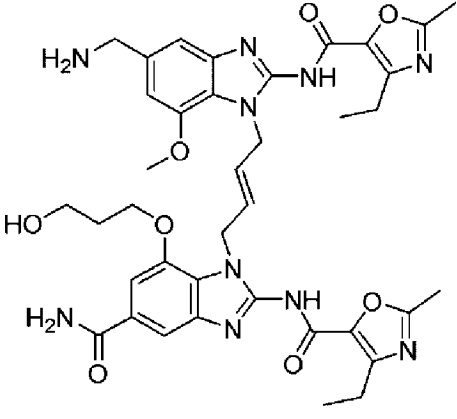
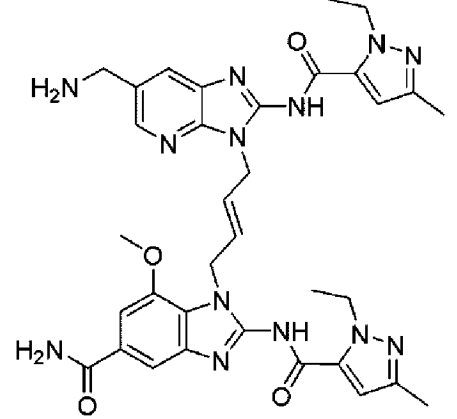
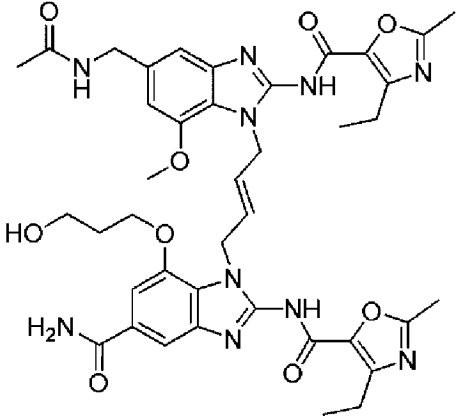
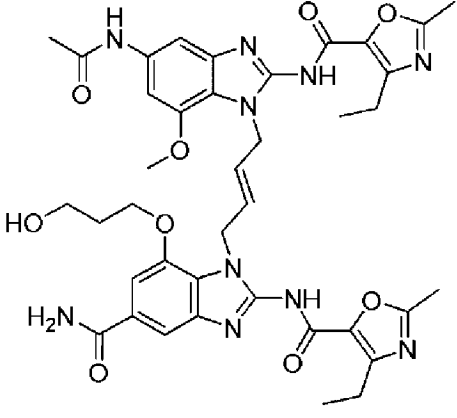
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
49	110	 <p>The structure of compound 110 features a central trans-stilbene-like core. The upper ring is a 2-thiazolo[5,4-b]pyridine derivative with a primary amide group (-NH₂) at the 6-position and a secondary amide group (-NH-C(=O)-) at the 2-position, which is further substituted with a 4-methyl-1H-imidazole-2-ylmethyl group. The lower ring is a 2-thiazolo[5,4-b]pyridine derivative with a primary amide group (-NH₂) at the 6-position and a secondary amide group (-NH-C(=O)-) at the 2-position, which is further substituted with a 4-methyl-1H-imidazole-2-ylmethyl group. A 3-hydroxypropoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-OH) is attached to the 5-position of the lower ring.</p>	769, 32
	111	 <p>The structure of compound 111 features a central trans-stilbene-like core. The upper ring is a 2-thiazolo[5,4-b]pyridine derivative with a primary amide group (-NH₂) at the 6-position and a secondary amide group (-NH-C(=O)-) at the 2-position, which is further substituted with a 4-methyl-1H-imidazole-2-ylmethyl group. The lower ring is a 2-thiazolo[5,4-b]pyridine derivative with a primary amide group (-NH₂) at the 6-position and a secondary amide group (-NH-C(=O)-) at the 2-position, which is further substituted with a 4-methyl-1H-imidazole-2-ylmethyl group. A 3-hydroxypropoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-OH) is attached to the 5-position of the lower ring.</p>	753, 34
	112	 <p>The structure of compound 112 features a central trans-stilbene-like core. The upper ring is a 2-thiazolo[5,4-b]pyridine derivative with a primary amide group (-NH₂) at the 6-position and a secondary amide group (-NH-C(=O)-) at the 2-position, which is further substituted with a 4-methyl-1H-imidazole-2-ylmethyl group. The lower ring is a 2-thiazolo[5,4-b]pyridine derivative with a primary amide group (-NH₂) at the 6-position and a secondary amide group (-NH-C(=O)-) at the 2-position, which is further substituted with a 4-methyl-1H-imidazole-2-ylmethyl group. A 3-hydroxypropoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₂-OH) is attached to the 5-position of the lower ring.</p>	780, 35

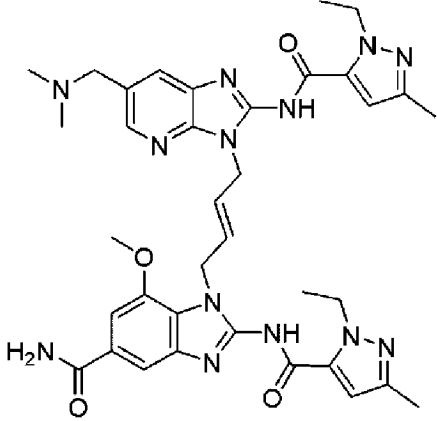
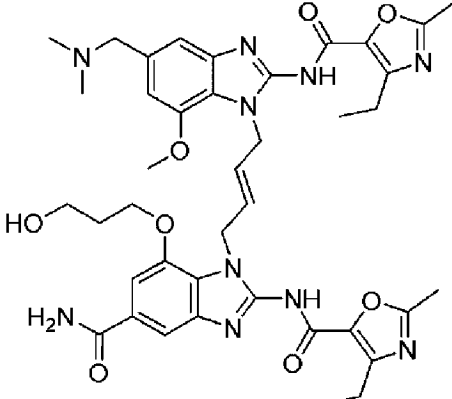
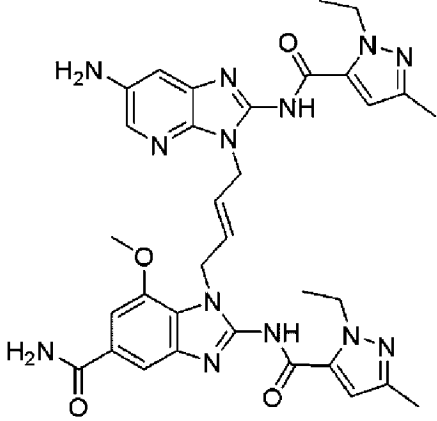
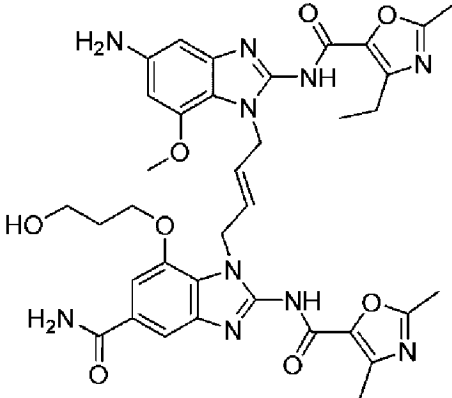
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
	113		739, 32
	114		709, 35
	115		813, 33
	116		798, 33

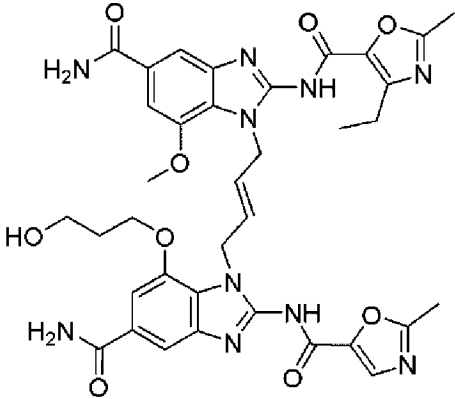
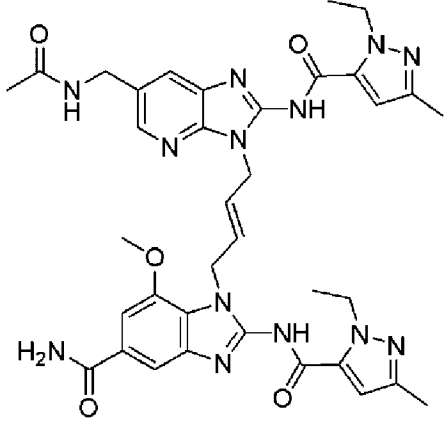
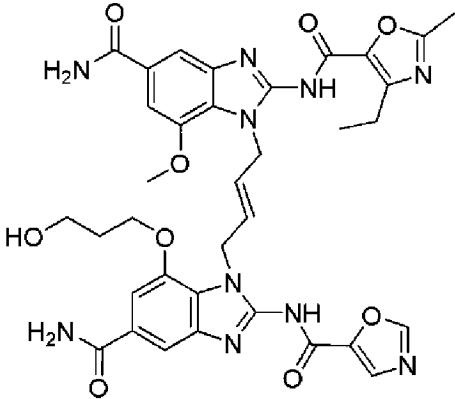
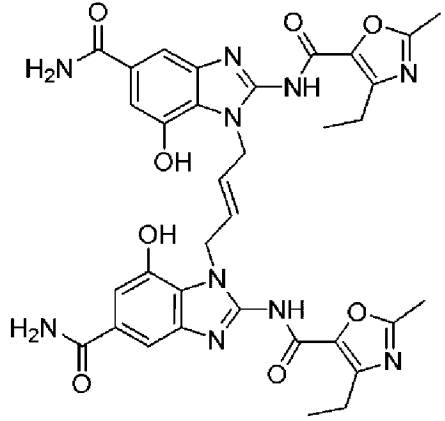
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
	117		798, 24
	118		726, 31
	119		775, 32

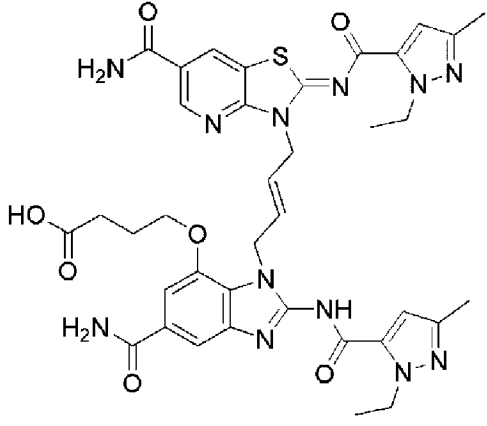
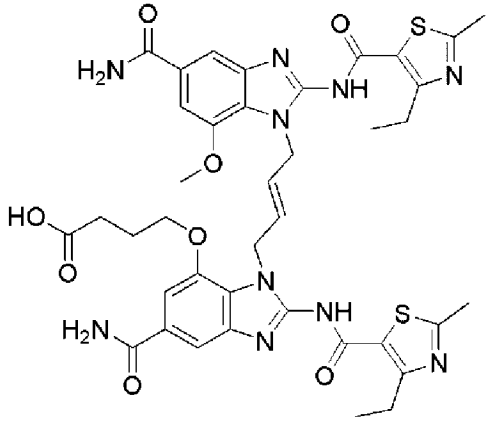
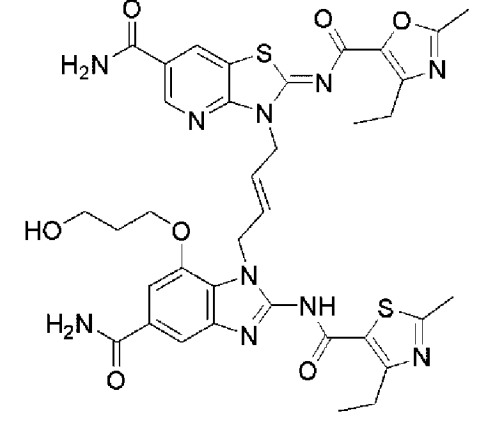
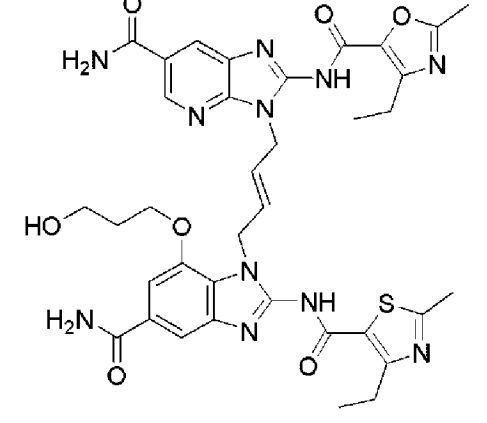
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
	120		825, 38
	121		753, 34
	122		738, 29
	123		767, 34

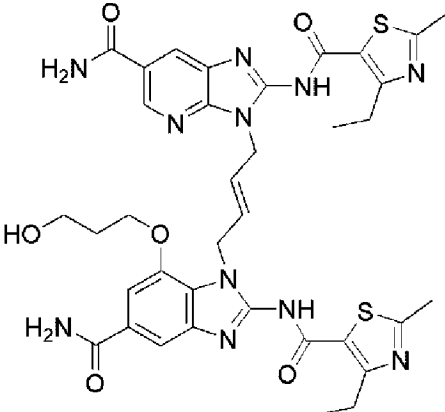
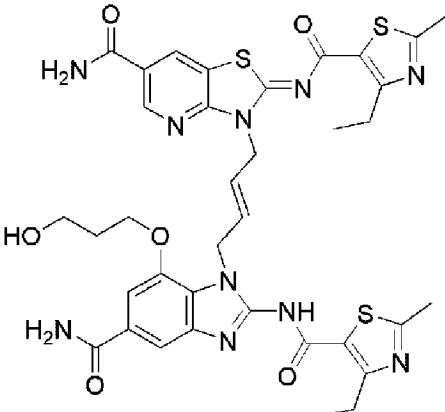
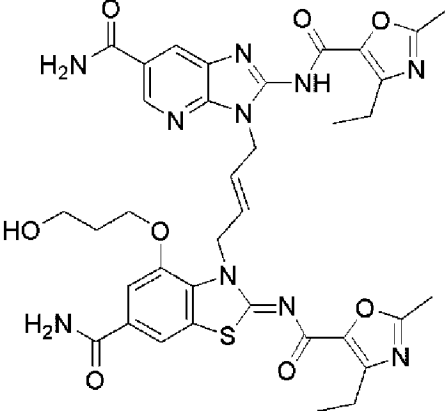
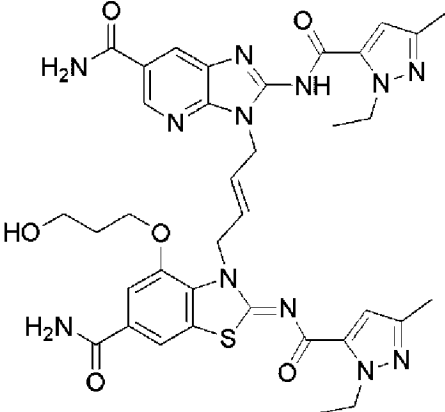
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
	124		752, 34
	125		766, 34
	126		780, 32
	127		727, 21

Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
	128		769, 28
	129		694, 28
	130		811, 28
	131		797, 27

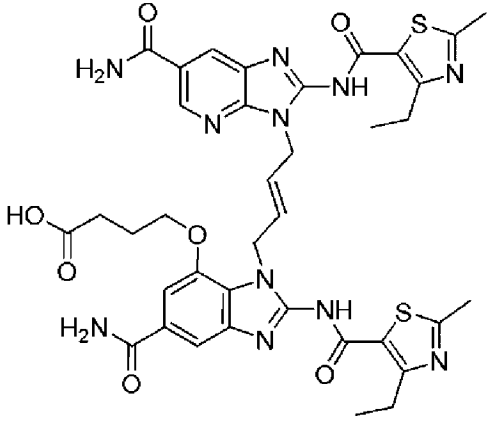
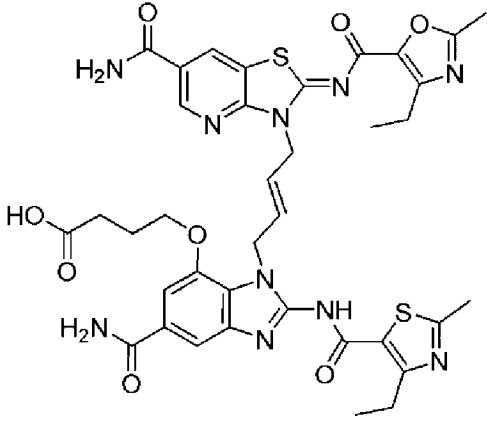
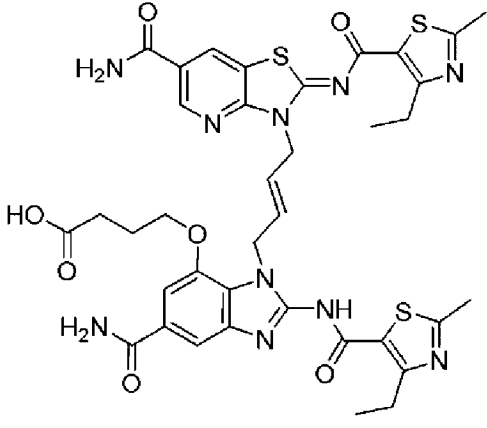
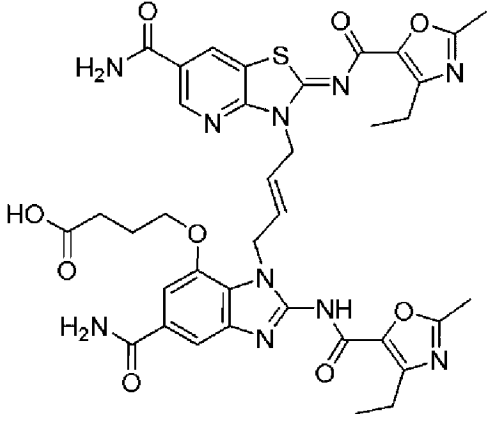
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
	132		722, 31
	133		797, 31
	134		680, 26
	135		755, 27

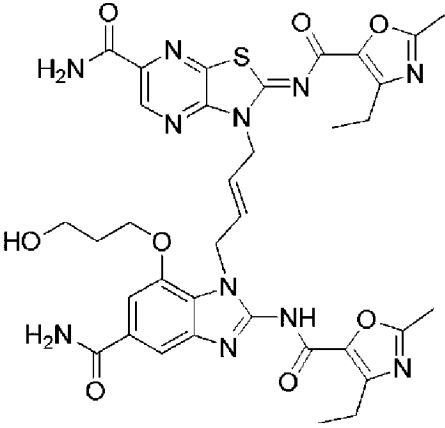
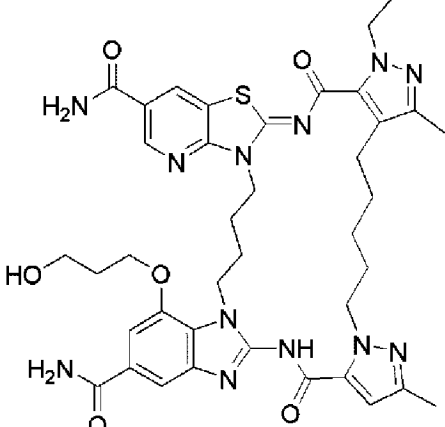
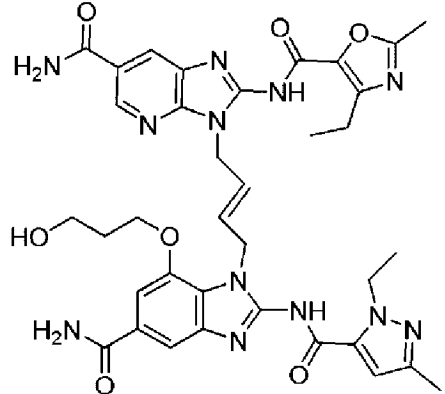
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
	136		755, 23
	137		736, 28
	138		741, 21
	139		711, 12

Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
	140		797,12
	141		843,10
	142		787,08
	143		770,13

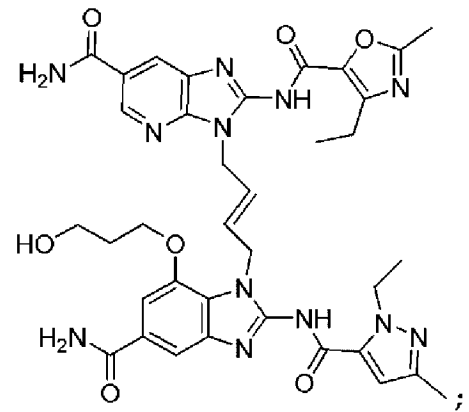
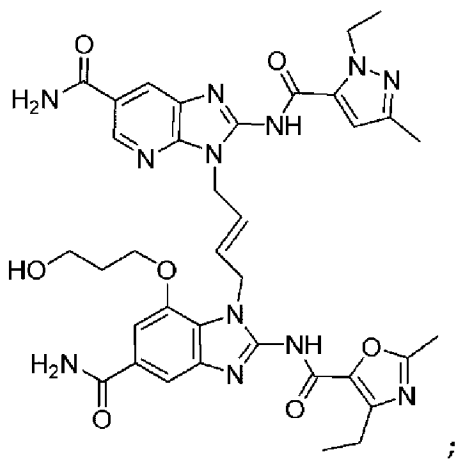
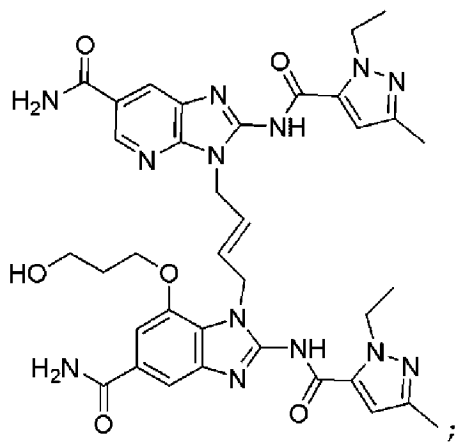
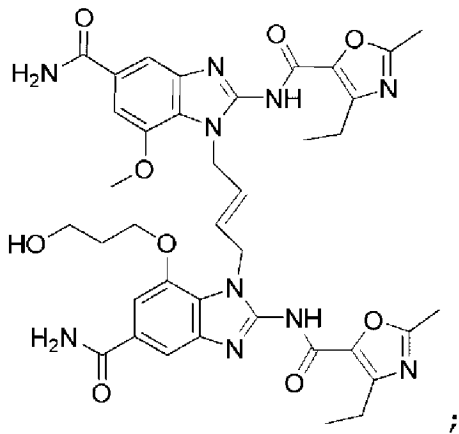
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
	144		786, 10
	145		
50	146		771, 30
	147		769, 13

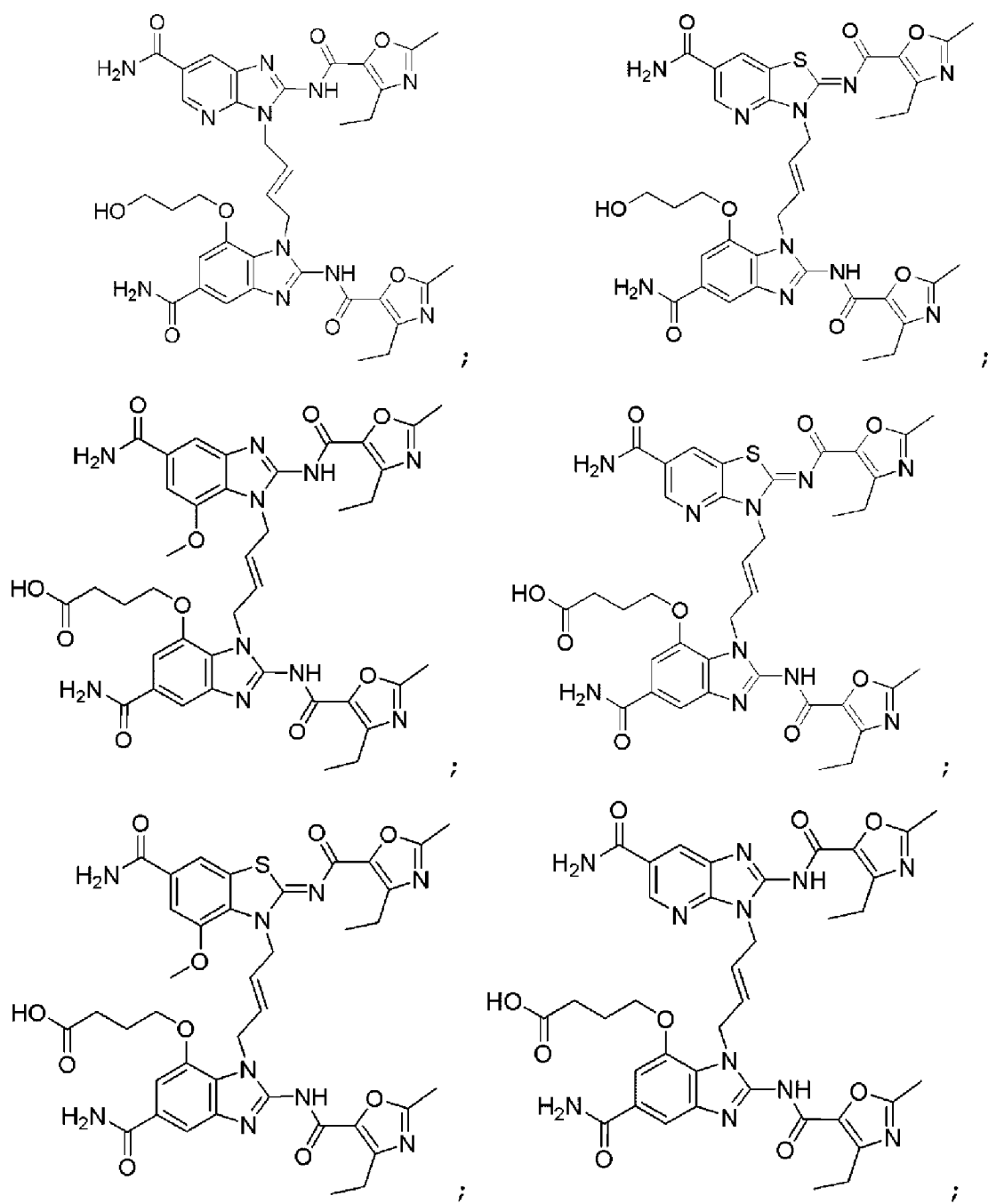
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
50a	148		770, 13
	149		827, 13
	150		827, 13
	151		798, 12

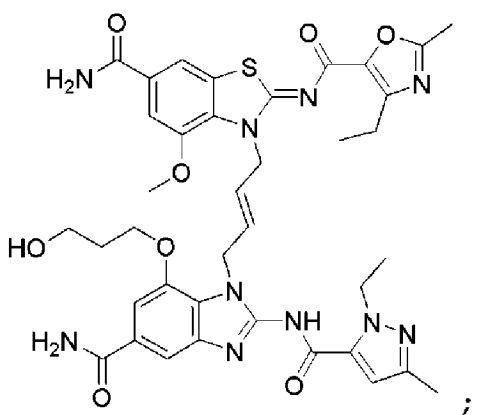
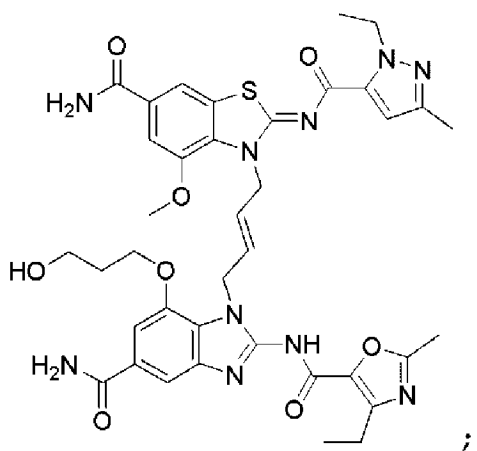
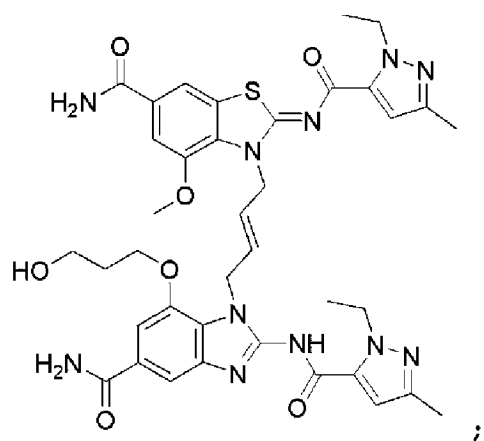
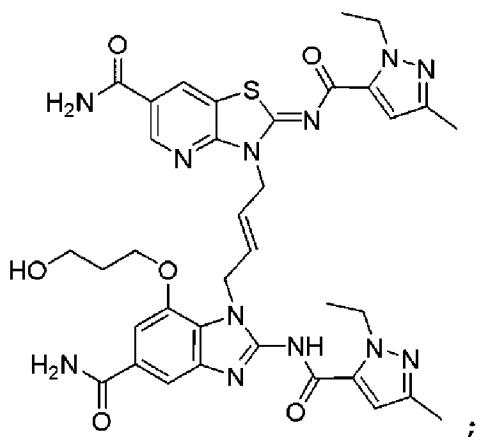
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
	152		
	153		
	154		
	155		799, 11

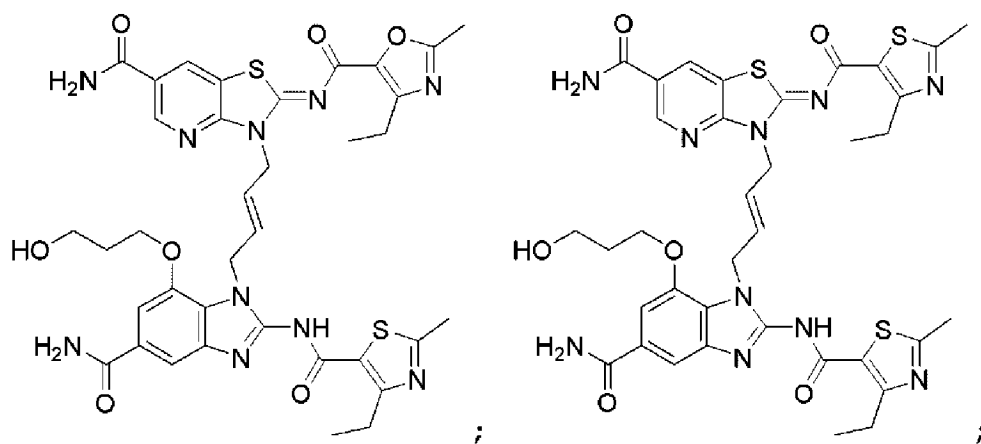
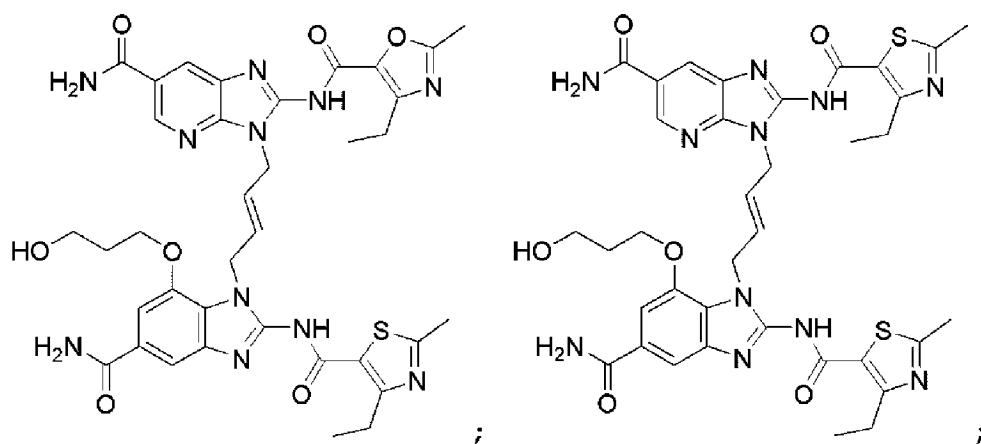
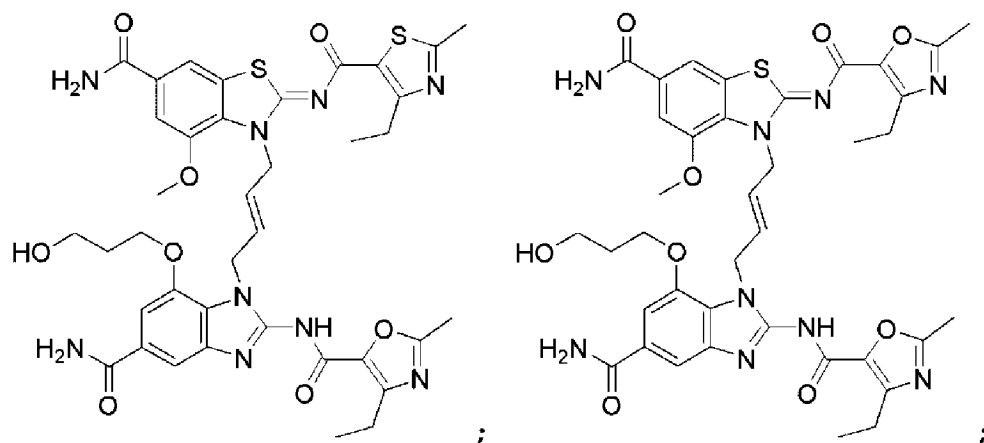
Пример №	Соединение №	Структура	LCMS (M+H) ⁺
51	167		772,25
52	181		811,40
	182		

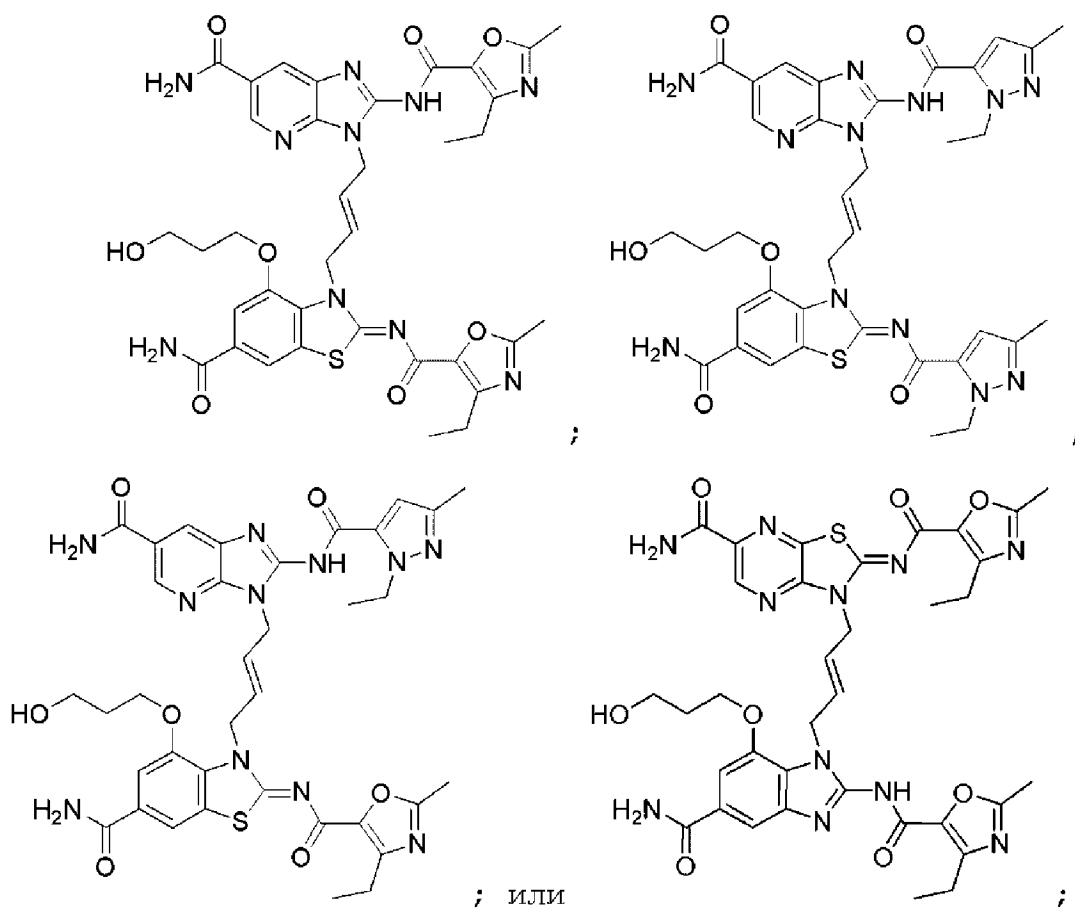
[418] В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению представляют собой соединение:





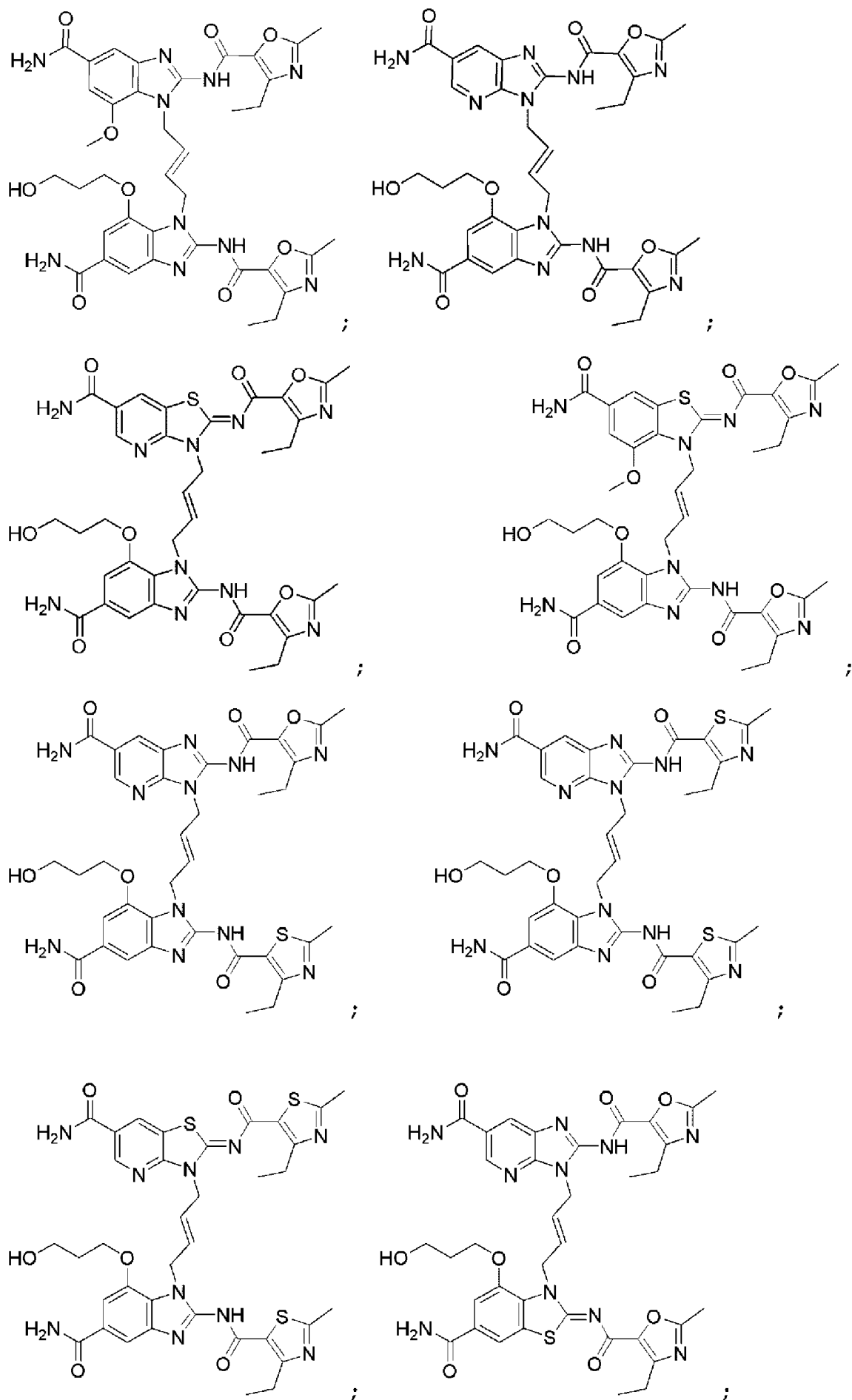


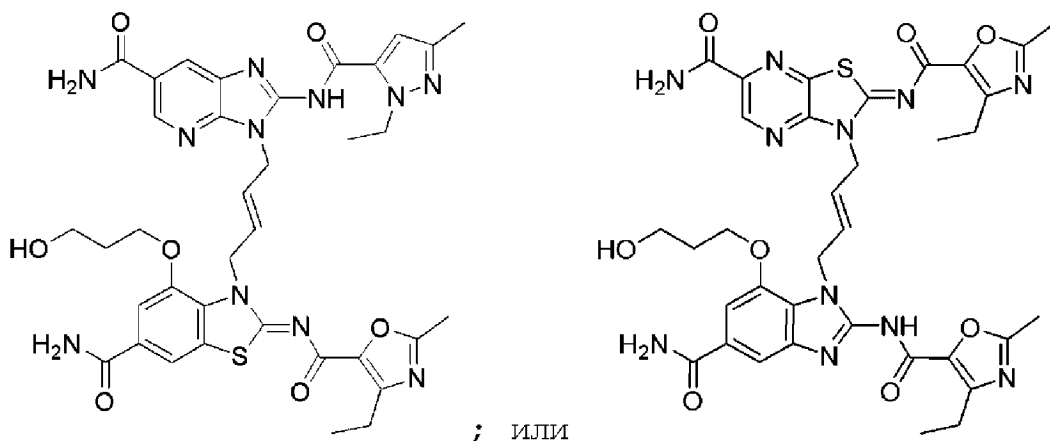




или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

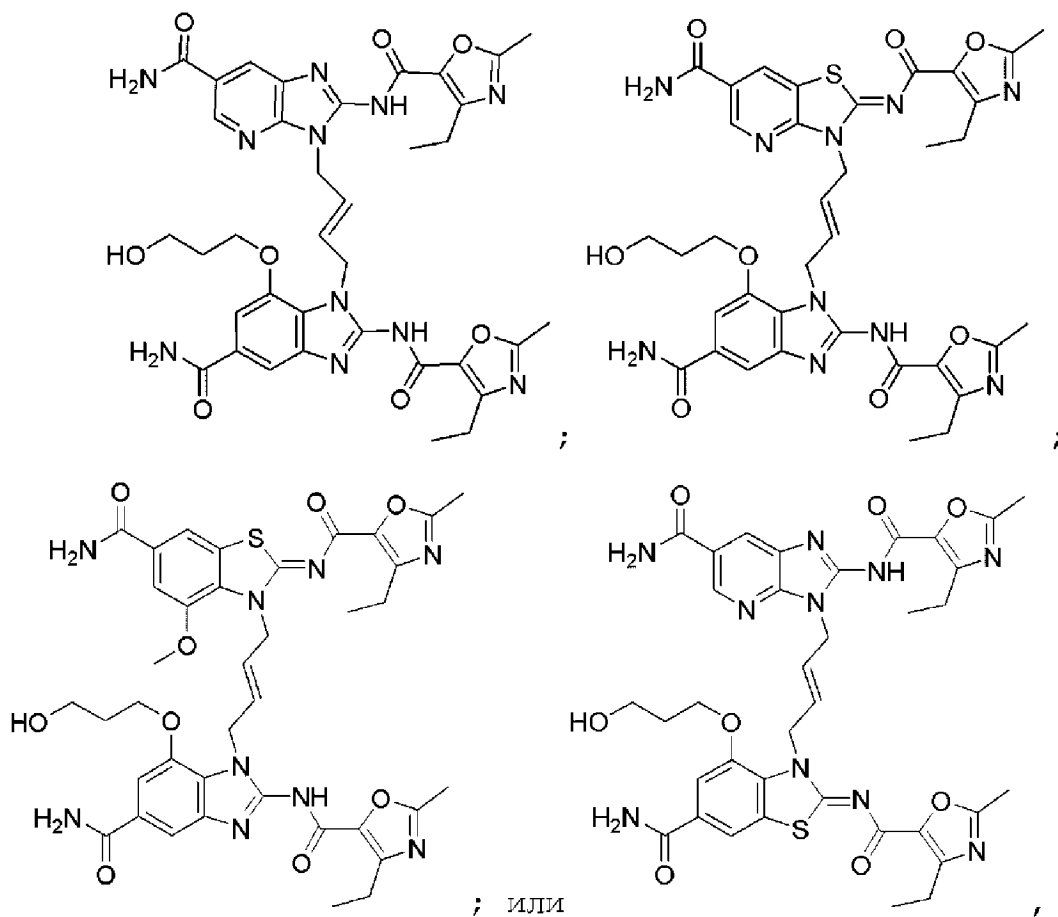
[419] В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению представляют собой соединение:





или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

[420] В некоторых вариантах осуществления, соединения по изобретению представляют собой соединение:



или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

[421] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение из примера № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 50а, 51 или 52, или соединение № 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155 или 182. В

некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение из примера № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 или 49, или соединение № 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138. В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение № 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152 или 153. В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение № 63, 95, 109, 135, 143, 144, 145, 146 или 148. В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение № 63, 95, 109, 135, 145 или 146. В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение № 143, 144 или 148.

[422] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение из примера № 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 50а, 51 или 52 или соединение № 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, или 182. В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение из примера № 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48 или 49, или соединение № 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138. В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение № 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152 или 153.

[423] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение из примера № 37 (то есть, соединение № 74) или соединение № 119.

[424] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение из примера № 26 (то есть, соединение № 63), соединение из примера № 45 (то есть, соединение № 95), соединение из примера № 48 (то есть, соединение № 109), или соединение из примера № 50 (то есть, соединение № 146).

[425] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение из примера № 45 (то есть, соединение № 95) или соединение из примера № 48 (то есть, соединение № 109).

[426] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение из примера № 26 (то есть, соединение № 63).

[427] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение из примера № 45 (то есть, соединение № 95).

[428] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение из примера № 48 (то есть, соединение № 109).

[429] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению представляет собой соединение из примера № 50 (то есть, соединение № 146).

[430] Соединения по этому изобретению могут содержать один или более центров асимметрии (называемых также хиральными центрами), такие как хиральный углерод или хиральный фрагмент -SO-. Соединения по этому изобретению, включающие один или более хиральных центров могут присутствовать в форме рацемических смесей, диастереомерных смесей, энантиомерно обогащенных смесей, диастереомерно обогащенных смесей, или в форме энантиомерно или диастереомерно чистых индивидуальных стереоизомеров.

[431] Стереохимия хирального центра, присутствующего в соединениях по настоящему изобретению, обычно представлена в названиях соединений и/или в химических структурах, проиллюстрированных в настоящем изобретении. В случае, если стереохимия хирального центра, присутствующего в соединении по настоящему изобретению или в любой химической структуре, проиллюстрированной в настоящем изобретении, не указана, то подразумевается, что структура включает любой стереоизомер и все их смеси. Соответственно, настоящее изобретение охватывает все изомеры соединений любой одной или более из формулы (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и их солей, либо в виде индивидуальных изомеров, выделенных таким методом, что они практически не содержат другого изомера (то есть в чистом виде), либо в виде смесей (то есть в форме рацематов и рацемических смесей). Индивидуальный изомер, выделенный таким методом, что он практически не содержит другого изомера (то есть чистый изомер), может быть выделен таким методом, что он содержит менее 10%, в частности менее 1%, например, менее 0,1% другого изомера.

[432] Индивидуальные стереоизомеры соединения по настоящему изобретению могут быть разделены (или смеси стереоизомеров могут быть обогащены) с использованием методов, известных специалистам в данной области. Например, такое разделение может быть осуществлено (1) путем образования диастереоизомерных солей, комплексов или других производных; (2) путем проведения селективной реакцией со специфичным для стереоизомера реагентом, например, путем ферментативного окисления или восстановления; или (3) путем проведения газожидкостной или жидкостной хроматографии в хиральной среде, например, на хиральном носителе, таком как диоксид кремния со связанным с ним хиральным лигандом, или в присутствии хирального растворителя. Следует иметь в виду, что если требуемый стереоизомер превращают в другое химическое соединение в результате использования одного из описанных выше методов разделения, то должна быть проведена дополнительная стадия для выделения требуемой формы. В качестве варианта, конкретные стереоизомеры могут быть синтезированы путем проведения асимметрического синтеза с использованием оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей, или путем

превращения одного энантиомера в другой энантиомер путем асимметрической трансформации.

[433] Изобретение также включает различные дейтерированные формы соединений по этому изобретению. Каждый доступный атом водорода, присоединенный к атому углерода, может быть независимо заменен на атом дейтерия. Специалисту в данной области известны методы синтеза дейтерированных форм соединений по этому изобретению. Например, α -дейтерированные α -аминокислоты производятся промышленностью или могут быть получены обычными методами (смотрите, например: Elemen, Y. and Ragnarsson, U.J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 1996, 6, 537-40). Использование таких соединений позволяет получать соединения, в которых атом водорода в хиральном центре заменен на атом дейтерия. Могут быть использованы другие доступные дейтерированные исходные материалы при получении дейтерированных аналогов соединений по этому изобретению (смотрите, например: метил-d₃-амин, выпускаемый фирмой Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), или они могут быть синтезированы обычными методами с использованием дейтерированных реагентов (например, путем восстановления с использованием дейтерида лития-алюминия или бордейтерида натрия, или путем обмена металл-галоген с последующим гашением с помощью D₂O или метанола-d₃).

[434] Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') могут включать соли присоединения кислоты или соли присоединения основания. Подробная информация о подходящих фармацевтически приемлемых солях представлена в публикации Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977) и в руководстве P.H. Stahl and C.G. Wermuth, Eds., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA (2002).

[435] Соли соединений любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), включающие основной амин или другие функциональные группы с основными свойствами, могут быть получены любым известным подходящим методом, таким как обработка свободного основания с помощью подходящей неорганической или органической кислоты. Примеры получаемых таким методом фармацевтически приемлемых солей включают ацетат, адипат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, камфорат, камфорсульфонат (камзилат), капрат (деcanoат), капроат (гексаноат), каприлат (октаноат), карбонат, бикарбонат, циннамат, цитрат, цикламат, додецилсульфат (эстолат), этан-1,2-дисульфонат (эдизилат), этансульфонат (эзилат), формиат, фумарат (полуфумарат, и так далее), галактарат (мукал), гентизат (2,5-дигидроксибензоат), глюкогоптонат (глюцептат), глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, глицерофосфат, гликолат, гиппурат, гидробромид, гидрохлорид (дигидрохлорид, и так далее), гидройодид, изобутират, лактат, лактобионат, лаурат, малеат, малат, малонат, манделат, метансульфонат (мезилат), нафталин-1,5-дисульфонат (нападизилат), нафталинсульфонат (напсилат), никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат (дифосфат, и так

далее), пропионат, пироглутамат, салицилат, себацинат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат (тозилат), ундециленат, 1-гидрокси-2-нафтоат, 2,2-дихлорацетат, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), 2-оксоглутарат, 4-ацетамидобензоат и 4-аминосалицилат.

[436] Соли раскрытых в изобретении соединений, включающих группу карбоновой кислоты или другую кислотную функциональную группу, могут быть получены путем реакции с подходящим основанием. Такая фармацевтически приемлемая соль может быть образована с основанием, предоставляющим фармацевтически приемлемый катион, и которая включает соли щелочных металлов (в частности, натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (в частности, кальция и магния), соли алюминия и соли аммония, а также соли, образованные физиологически приемлемыми органическими основаниями, такими как триметиламин, триэтиламин, морфолин, пиридин, пиперидин, пиколин, дициклогексиламин, N, N-дибензилэтилендиамин, 2-гидроксиэтиламин, бис-(2-гидроксиэтил)амин, три-(2-гидроксиэтил)амин, прокаин, дибензилпиперидин, дегидроабизтиламин, N, N-бисдегидроабизтил-амин, глюкамин, N-метилглюкамин, коллидин, холин, хинин, хинолин и аминокислоты с основными свойствами, такие как лизин и аргинин.

[437] Изобретение включает в свой объем все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы солей (например, гидробромид, дигидробромид, фумарат, полуфумарат, и так далее) соединений любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V').

[438] Когда называют раскрываемое в изобретении соединение или его соль или изображают их структуру, следует иметь в виду, что соединение или соль, в том числе их сольваты (в частности, гидраты), могут существовать в кристаллических формах, некристаллических формах или в формах их смесей. Соединение или соль, или их сольваты (в частности, гидраты) могут также проявлять полиморфизм (то есть способность находиться в различных кристаллических формах). Эти различные кристаллические формы обычно известны как "полиморфы". Следует иметь в виду, что изобретение включает все полиморфы любого соединения по настоящему изобретению, например, все полиморфные формы любого соединения, названного или изображенного в изобретении в виде структуры, в том числе любых его солей и/или сольватов (в частности, гидратов).

[439] Полиморфы имеют одинаковый химический состав, но отличаются упаковкой, геометрическим расположением атомов и другими дескрипторами свойств кристаллического твердого состояния. Следовательно, полиморфы могут иметь различные физические свойства, такие как форма, плотность, твердость, деформируемость, стабильность и растворимость. Полиморфы обычно имеют разные точки плавления, ИК-спектры и порошковые рентгеновские дифрактограммы, которые можно использовать для идентификации. Следует иметь в виду, что различные полиморфы могут быть получены, например, путем изменения или корректировки условий, используемых при

кристаллизации/перекристаллизации соединения. Полиморфные формы могут быть охарактеризованы и дифференцированы с использованием ряда обычных аналитических методов, включая, но этим не ограничивая, порошковые рентгенограммы (XRPD), инфракрасные (IR) спектры, спектры комбинационного рассеяния, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), термогравиметрический анализ (TGA) и твердотельный ядерный магнитный резонанс (SSNMR).

[440] Для специалиста в данной области является очевидным, что фармацевтически приемлемый сольваты (в частности, гидраты) соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), в том числе фармацевтически приемлемые сольваты фармацевтически приемлемой соли соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), могут образовываться в случаях, когда молекулы растворителя встраиваются в кристаллическую решетку в процессе кристаллизации. Сольваты могут включать неводные растворители, такие как этанол, или они могут включать воду в качестве растворителя, которые встраиваются в кристаллическую решетку. Сольваты, в которых вода является растворителем, который встраивается в кристаллическую решетку, обычно называют "гидратами".

[441] Настоящее изобретение включает в свой объем все возможные стехиометрические и нестехиометрические солевые и/или гидратные формы.

[442] Соли и сольваты (например, гидраты и гидраты солей) соединений по изобретению, которые могут применяться в медицине, являются такими солями и сольватами, в которых противоион или ассоциированный растворитель является фармацевтически приемлемым. Соли, имеющие фармацевтически неприемлемые противоионы, входят в объем настоящего изобретения, например, для использования в качестве промежуточных соединений при получении других соединений по изобретению.

[443] Как правило, фармацевтически приемлемая соль может быть легко получена путем использования, в зависимости от конкретного случая, требуемой кислоты или основания. Полученная соль может быть кристаллизована или осаждена из раствора, или образована путем растирания и может быть извлечена путем фильтрации или путем испарения растворителя.

[444] Поскольку соединения по этому изобретению предназначены для использования в фармацевтических композициях, то очевидно, что они должны в основном использоваться в практически чистой форме, имеющие, например, по меньшей мере, 60% чистоты, более предпочтительно, по меньшей мере, 75% чистоты, и предпочтительно, по меньшей мере, 85% чистоты, и в частности, по меньшей мере, 98% чистоты (% приведены по массе). Неочищенные препараты соединений могут быть использованы для приготовления более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

[445] Настоящее изобретение охватывает все пролекарства соединений по этому изобретению, которые при введении реципиенту способны (прямо или косвенно) образовывать соединение по этому изобретению или его активный метаболит или его

остаток. Такие производные хорошо известны специалистам в данной области и не требуют проведения дополнительных экспериментов. Тем не менее, более подробную информацию по таким производным можно найти в монографии Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, полное содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее.

[446] Кроме того, следует иметь в виду, что настоящее изобретение включает в свой объем все таутомерные или изомерные формы соединений по этому изобретению в их любой форме свободного основания, а также все возможные стехиометрические и нестехиометрические солевые формы. Соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения или профилактики заболеваний и расстройств, при которых дает положительный эффект модуляция STING. Такие STING-опосредованные заболевания и расстройства включают воспалительные, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, рак и предраковые синдромы. Соединения по настоящему изобретению также могут применяться в качестве иммуногенной композиции или вакцинного адъюванта. Соответственно, это изобретение относится к способу модулирования STING, включающему контактирование клетки с соединением по изобретению.

Способы применения

[447] В некоторых вариантах осуществления, в этом изобретении предлагается соединение для применения в перспективном лекарственном препарате антитело-агонист STING. В некоторых вариантах осуществления, конъюгат антитело-агонист STING содержит линкер. Кроме того, в изобретении предлагается конъюгат антитело-агонист STING для применения в терапии. Кроме того, в изобретении предлагается применение указанного выше конъюгата антитело-агонист STING в производстве лекарственного препарата. В некоторых вариантах осуществления, агонист STING имеет, или его модифицирует, для того чтобы он имел, группу, реагирующую с точкой конъюгирования на антителе.

[448] В одном аспекте изобретения предлагаются способы лечения или предотвращения STING-опосредованные заболевания и расстройства, при которых агонизирование STING дает положительный эффект. Примеры заболеваний/расстройств включают, но этим не ограничивая, рак, инфекционное заболевание (например, вирус иммунодефицита человека (HIV), вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), папилломавирус человека (HPV) и грипп), вакцинный адъювант.

[449] В некоторых вариантах осуществления, каскад реакций STING может индуцировать противоопухолевый иммунитет путем повышающей регуляции $IFN\beta$ и интерферон (IFN)-стимулируемых генов (ISGs) во многих типах клеток внутри опухоли в качестве реакции на агонистические цитозольные нуклеиновые кислоты.

[450] В некоторых вариантах осуществления, в этом изобретении предлагается соединение по изобретению для применения в терапии. В этом изобретении также предлагается соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или

(V'), или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В частности, в этом изобретении предлагается соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении STING-опосредованного заболевания или расстройства.

[451] В этом изобретении также предлагается соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве вакцинного адъюванта. Вследствие этого, также предлагается иммуногенная композиция или вакцинный адъювант, включающий соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемую соль.

[452] В еще одном варианте осуществления изобретения, предлагается композиция, включающая соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более иммуностимулирующих средств.

[453] В некоторых вариантах осуществления, в этом изобретении предлагается соединение по изобретению для применения при лечении STING-опосредованного заболевания или расстройства и/или для применения в качестве иммуногенной композиции или вакцинного адъюванта. В некоторых вариантах осуществления, в этом изобретении предлагается соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль для применения для улучшения состояния при повреждении или длительной травме органа в результате STING-опосредованного заболевания или расстройства.

[454] Кроме того, в изобретении предлагается применение соединения по изобретению в производстве лекарственного препарата для лечения STING-опосредованного заболевания или расстройства. Кроме того, в изобретении предлагается применение соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного препарата для лечения STING-опосредованного заболевания или расстройства, например, упомянутых в изобретении заболеваний и расстройств.

[455] Кроме того, в изобретении предлагается применение соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, в производстве вакцины. Кроме того, предлагается применение соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его фармацевтически приемлемой соли для производства иммуногенной композиции или вакцинной композиции, включающей антиген, или антигенной композиции, для лечения или предотвращения заболевания.

[456] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к способу лечения STING-опосредованного заболевания или расстройства, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения любой одной или более из формул

(I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, человеку, нуждающемуся в этом.

[457] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к способу лечения или предотвращения заболевания, включающему введение человеку, страдающему от заболевания или восприимчивому к заболеванию, иммуногенной композиции или вакцинной композиции, включающей антиген или антигенную композицию и соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемую соль.

[458] В некоторых вариантах осуществления, это изобретение относится к соединению любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, аллергического заболевания, инфекционного заболевания, инфекции вируса иммунодефицита человека (HIV), синдрома приобретенного иммунодефицита (AIDS), инфекции вируса гепатита С (HCV), гриппа или инфекции папилломавируса человека (HPV). В еще одном аспекте, предлагается способ лечения воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, аллергического заболевания, инфекционного заболевания, инфекции вируса иммунодефицита человека (HIV), синдрома приобретенного иммунодефицита (AIDS), инфекции вируса гепатита С (HCV), гриппа или инфекции папилломавируса человека (HPV), включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой соли. В еще одном аспекте, предлагается соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль для применения в производстве лекарственного препарата для лечения воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, аллергического заболевания, инфекционного заболевания, инфекции вируса иммунодефицита человека (HIV), синдрома приобретенного иммунодефицита (AIDS), инфекции вируса гепатита С (HCV), гриппа или инфекции папилломавируса человека (HPV).

[459] Используемые в изобретении термины "рак", "новообразование" и "опухоль" применяются взаимозаменяемо как в форме единственного числа, так и в форме множественного числа, и эти термины относятся к клеткам, подвергшимся злокачественной трансформации, которая делает их патологическими для организма-хозяина. Первичные раковые клетки можно легко отличить от нераковых клеток с помощью общепризнанных методов, в частности, путем проведения гистологического исследования. Используемое в изобретении определение раковой клетки включает не только первичную раковую клетку, но и любую клетку, образующуюся из клетки-предшественника раковой клетки. Сюда входят метастазированные раковые клетки и культуры *in vitro* и клеточные линии, образованные из раковых клеток. Когда речь идет о типе рака, который обычно проявляется в виде солидной опухоли, "клинически

обнаруживаемой" опухолью является опухоль, обнаруживаемая на основе определения массы опухоли, например, с помощью таких методов, как компьютерная томография (СТ), магнитно-резонансная томография (MRI), рентген, ультразвук или пальпация при физикальном обследовании, и/или которые обнаруживаются по экспрессии одного или нескольких раковых специфических антигенов в образце, полученном от пациента. Опухоли могут представлять собой гемопоэтический (или гематологический или связанный с кровью) рак, например, рак, происходящий из клеток крови или иммунных клеток, которые могут называть "жидкими опухолями". Конкретные примеры клинических состояний, основанных на гематологических опухолях, включают лейкозы, такие как хронический миелолейкоз, острый миелолейкоз, хронический лимфолейкоз и острый лимфолейкоз; злокачественные новообразования плазматических клеток, такие как множественная миелома, моноклональная гаммапатия неясного генеза (MGUS) и макроглобулинемия Вальденстрема; лимфомы, такие как неходжкинская лимфома, лимфома Ходжкина; и другие подобные клинические состояния.

[460] Рак может представлять собой любой тип рака, при котором обнаруживается аномальное количество бластных клеток или нежелательная пролиферация клеток, или который диагностирован как гематологический рак, включая как лимфоидные, так и миелоидные злокачественные новообразования. Миелоидные злокачественные новообразования включают, но этим не ограничивая, острый миелоидный (или миелоцитарный или миелогенный, или миелобластный) лейкоз (недифференцированный или дифференцированный), острый промиелоидный (или промиелоцитарный или промиелогенный, или промиелобластный) лейкоз, острый миеломоноцитарный (или миеломонобластный) лейкоз, острый моноцитарный (или монобластный) лейкоз, эритролейкоз и мегакариоцитарный (или мегакариобластный) лейкоз. Эти лейкозы вместе могут называть острым миелоидным (или миелоцитарным, или миелогенным) лейкозом (AML). Миелоидные злокачественные новообразования также включают миелопролиферативные заболевания (MPD), которые включают, но этим не ограничивая, хронический миелогенный (или миелоидный) лейкоз (CML), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), эссенциальную тромбоцитемию (или тромбоцитоз) и истинную полицитемию (PCV). К миелоидным злокачественным новообразованиям также относят миелодисплазию (или миелодиспластический синдром или MDS), которую можно отнести к рефрактерной анемии (RA), рефрактерной анемии с избытком бластов (RAEB) и рефрактерной анемии с избытком бластов на стадии трансформации (RAEBT); а также миелофиброз (MFS) с ангиогенной миелоидной метаплазией или без нее.

[461] Гематопоэтические опухоли включают также лимфоидные злокачественные новообразования, которые могут поражать лимфатические узлы, селезенку, костный мозг, периферическую кровь и/или экстранодальные места. Опухоли лимфатической системы включают В-клеточные злокачественные новообразования, которые включают, но этим не ограничивая, В-клеточные неходжкинские лимфомы (B-NHLs). В-клеточные неходжкинские лимфомы могут быть медленно растущими (или

низкодифференцированными), промежуточной дифференцировки (или агрессивными) или высокодифференцированными (очень агрессивными). Медленно растущие В-клеточные лимфомы включают фолликулярную лимфому (FL); мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL); лимфому маргинальной зоны (MZL), включая нодальную MZL, экстранодальную MZL, селезеночную MZL и селезеночную MZL с ворсинчатыми лимфоцитами; лимфоплазмоцитарную лимфому (LPL); и лимфому лимфоидной ткани, ассоциированную со слизистой оболочкой (мукозассоциированную лимфому (MALT) или экстранодальную лимфому маргинальной зоны). В-клеточные неходжкинские лимфомы (B-NHLs) промежуточной дифференцировки включают лимфому из клеток мантийной зоны (MCL) с лейкоэмическим поражением или без него, диффузную крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную крупноклеточную (или степени 3 или степени 3В) лимфому и первичную медиастинальную лимфому (PML). Высокодифференцированные В-клеточные неходжкинские лимфомы (B-NHL) включают лимфому Беркитта (BL), беркиттоподобную лимфому, мелкоклеточную лимфому с нерассеченными ядрами (SNCL) и лимфобластную лимфому. Другие В-клеточные неходжкинские лимфомы (B-NHL) включают иммунобластную лимфому (или иммуноцитому), первичную выпотную лимфому, ассоциированные с ВИЧ (или связанные со СПИДом) лимфомы и посттрансплантационное лимфопролиферативное расстройство (PTLD) или лимфому. В-клеточные злокачественные новообразования также включают, но этим не ограничивая, хронический лимфолейкоз (CLL), пролимфоцитарный лейкоз (PLL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM), волосатоклеточный лейкоз (HCL), крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз (LGL), острый лимфоидный (или лимфоцитарный или лимфобластный) лейкоз и болезнь Кастлемана. NHL может также включать Т-клеточные неходжкинские лимфомы (T-NHLs), которые включает, но этим не ограничивается, неспецифицированную Т-клеточную неходжкинскую лимфому (NOS), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL), ангиоиммунобластную лимфоидную болезнь (AILD), естественные клетки-киллеры (NK)/Т-клеточную лимфому назального типа, гамма-дельта лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, грибовидный микоз и синдром Сезари.

[462] Гемопозитические опухоли также включают лимфому (или болезнь) Ходжкина, в том числе классическую лимфому Ходжкина, узловую склерозирующую лимфому Ходжкина, смешанноклеточную лимфому Ходжкина, лимфому Ходжкина с преобладанием лимфоцитов (LP), узловую (LP) лимфому Ходжкина и лимфоцитарно-истощенную лимфому Ходжкина. Гемопозитические опухоли также включают заболевания плазматических клеток или опухоли, такие как множественная миелома (MM), в том числе тлеющая множественная миелома, моноклональная гаммапатия неопределенного (или неизвестного или неясного) значения (MGUS), плазмцитомы (костная, экстрамедуллярная, лимфоплазмоцитарная лимфома (LPL), макроглобулинемия Вальденстрема, плазмклеточный лейкоз и первичный амилоидоз (AL). К гемопозитическим опухолям могут также относиться другие типы опухолей

дополнительных гемопоэтических клеток, в том числе полиморфноядерных лейкоцитов (или нейтрофилов), базофилов, эозинофилов, дендритных клеток, тромбоцитов, эритроцитов и естественных клеток-киллеров. Ткани, которые содержат гемопоэтические клетки, называемые в настоящем изобретении "гемопоэтическими клеточными тканями", включают костный мозг, периферическую кровь, тимус и периферические лимфоидные ткани, такие как селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные ткани, ассоциированные со слизистой оболочкой (такие как лимфоидные ткани, ассоциированные с кишечником), миндалины, пейеровы бляшки и аппендикс, и лимфоидные ткани, ассоциированные с другой слизистой оболочкой, например, слизистой оболочкой бронхов.

[463] В некоторых вариантах осуществления, это изобретение относится к соединению любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении рака и предраковых синдромов. В еще одном аспекте, предлагается способ лечения рака и предраковых синдромов, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его фармацевтически приемлемой соли. В еще одном аспекте, предлагается соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его фармацевтически приемлемая соль для применения в производстве лекарственного препарата для лечения рака и предраковых синдромов.

[464] Соединения по этому изобретению могут применяться для лечения воспаления любой ткани и органов организма, в том числе мышечноскелетного воспаления, сосудистого воспаления, неврологического воспаления, воспаления органов пищеварения, офтальмологического воспаления, воспаления репродуктивной системы и другого воспаления.

[465] Примеры раковых заболеваний и состояний, при которых соединения по этому изобретению могут потенциально проявлять значимые противоопухолевые эффекты, включают, но этим не ограничивая, типы рака легкого, костей, поджелудочной железы, кожи, головы, шеи, матки, яичников, желудка, толстой кишки, молочной железы, пищевода, тонкого кишечника, пищеварительного тракта, эндокринной системы, щитовидной железы, паращитовидной железы, надпочечной железы, уретры, предстательной железы, полового члена, яичек, мочеочника, мочевого пузыря, почек или печени; рак прямой кишки; рак анальной области; карциномы фаллопиевых труб, слизистой оболочки матки, шейки матки, влагалища, женских наружных половых органов, почечной лоханки, клеток почечного эпителия; саркому мягких тканей; миксому; рабдомиому; фиброму; липому; тератому; холангиокарциному; гепатобластому; ангиосаркому; гемангиому; гепатому; фибросаркому; хондросаркому; миелому; хронический и острый лейкоз; лимфоцитарные лимфомы; первичную лимфому центральной нервной системы; новообразования центральной нервной системы; опухоли оси позвоночника; плоскоклеточные карциномы; синовиальную саркому; злокачественные мезотелиомы плевры; глиому ствола головного мозга; аденому

гипофиза; аденому бронха; хондроматозную гамартому; мезотелиому; болезнь Ходжкина или комбинацию одного или более из упомянутых выше типов рака.

[466] Соответственно, настоящее изобретение относится к способу лечения или облегчения тяжести онкологических заболеваний. В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения саркомы, рака молочной железы, колоректального рака, гастроэзофагеального рака, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), светлоклеточного рака почки (RCC), лимфом, плоскоклеточного рака области головы и шеи (SCCHN), гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и неходжкинской лимфомы (NHL). Соответственно, настоящее изобретение относится к способу лечения или облегчения тяжести предраковых синдромов у млекопитающего, в том числе у человека.

[467] В одном аспекте, человек имеет солидную опухоль. В другом аспекте, опухоль выбирают из выбирают из рака области головы и шеи, рака желудка, меланомы, почечно-клеточной карциномы (RCC), рака пищевода, немелкоклеточной карциномы легких, рака предстательной железы, колоректального рака, рака яичников и рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления, человек имеет жидкую опухоль, такую как диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), множественная миелома, хронический лимфобластный лейкоз (CLL), фолликулярная лимфома, острый миелолейкоз и хронический миелогенный лейкоз.

[468] В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения видов рака кожи (например, немеланомного рака кожи, плоскоклеточной карциномы, базальноклеточной карциномы) или актинического кератоза. В дополнение к эффекту устранения поверхностного рака кожи, соединения по настоящему изобретению могут предотвращать развитие последующих видов рака кожи и предракового актинического кератоза у подвергающихся лечению пациентов.

[469] Соединения по настоящему изобретению могут также применяться при лечении одного или более заболеваний, поражающих млекопитающих, которые характеризуются клеточной пролиферацией при расстройствах, связанных с неоваскуляризацией и/или проницаемостью сосудов, фиброзных расстройствах и метаболических расстройствах.

[470] Соединения по этому изобретению могут применяться для лечения нейродегенеративных заболеваний. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают, но этим не ограничивая, множественный склероз, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз (ALS).

[471] Соединения по этому изобретению могут применяться для лечения инфекционного заболевания, которое представляет собой любое заболевание, спровоцированное патогеном или протекающее одновременно с инфицированием патогеном, возникающее в результате деятельности бактерий, представителей семейств ДНК-вирусов или представителей семейств РНК-вирусов.

[472] Соединения по этому изобретению могут быть использованы по отдельности или в комбинации с другими терапевтическими средствами. В качестве модуляторов иммунного ответа, соединения по этому изобретению могут также применяться при монотерапии или применяться в комбинации с другим терапевтическим средством при лечении заболеваний и состояний, при которых модулирование STING дает положительный эффект. Комбинированные терапии по настоящему изобретению, следовательно, включают введение соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного другого терапевтически активного средства. В некоторых вариантах осуществления, комбинированные терапии по настоящему изобретению включают введение, по меньшей мере, одного соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного другого терапевтического средства. Соединение (соединения) любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и его фармацевтически приемлемые соли и другое терапевтическое средство (средства) могут быть введены вместе в одной фармацевтической композиции или раздельно и, в случае раздельного введения, оно может осуществляться одновременно или последовательно в любом порядке. Для того чтобы достичь требуемого комбинированного эффекта, должны быть выбраны количества соединения (соединений) любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и его фармацевтически приемлемых солей и другого терапевтического средства (средств) и относительные моменты времени для введения. Поэтому, в еще одном аспекте, предлагается комбинация, включающая соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более другими терапевтическими средствами.

[473] Соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в комбинации с одним или более другими терапевтическими средствами, которая может использоваться при предотвращении или лечении аллергического заболевания, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания, например, в комбинации с антиген-специфической иммунотерапией, антигистаминными средствами, стероидами, нестероидными противовоспалительными средствами (NSAID), бронходилататорами, метотрексатом, модуляторами лейкотриена, терапией моноклональными антителами, рецепторной терапией или антиген-неспецифической иммунотерапией.

[474] Соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в комбинации с лучевой терапией и/или хирургическим вмешательством, и/или, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим средством, которое может быть использовано при лечении рака и предраковых синдромов. В комбинации может быть использовано любое противоопухолевое средство, противомикротрубочковое средство, противомитотическое

средство, гормон, гормональные аналоги ингибитора сигнального пути, протеин-тирозин киназа или анти-ангиогенное терапевтическое средство.

[475] В комбинации с соединениями любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') могут также применяться средства, используемые в протоколах иммунотерапевтической терапии, терапевтические средства, используемые в протоколах проапоптозного лечения, или ингибиторы сигнального пути клеточного цикла.

[476] В некоторых вариантах осуществления, комбинация по настоящему изобретению включает соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, одно противоопухолевое средство, противомикротрубочковое средство, противомитотическое средство, гормон, гормональные аналоги ингибитора сигнального пути, протеин-тирозин киназу или анти-ангиогенное терапевтическое средство, или их комбинацию.

[477] Дополнительными примерами других терапевтических средств (например, противоопухолевого средства) для применения в комбинации или при совместном введении с соединением любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или с его фармацевтически приемлемой солью являются иммуномодуляторы.

[478] Используемый в изобретении термин "иммуномодуляторы" относится к любому веществу, включающему моноклональные антитела, которые оказывают влияние на иммунную систему. Иммуномодуляторы могут применяться в качестве противоопухолевых средств для лечения рака. Например, иммуномодуляторы включают, но этим не ограничивая, антитела против CTLA-4, такие как ипилимумаб (ервой) и антитела против PD-1 (опдиво/ниволумаб и кейтруда/пембролизумаб). Другие иммуномодуляторы включают, но этим не ограничивая, антитела против ICOS (антигена CD278), антитела против OX-40 (антигена CD134), антитела против PD-L1, антитела против LAG3, антитела против TIM-3, антитела против 41BB и антитела против GITR.

[479] Дополнительными примерами других терапевтических средств (противоопухолевого средства) для применения в комбинации или при совместном введении с соединением по этому изобретению являются средства против PD-L1 (то есть антитела против PD-L1) или антагонисты PD-1.

[480] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, предлагаются способы лечения человека, нуждающегося в этом, включающие введение соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его соли и, по меньшей мере, одного иммуномодулятора. В некоторых вариантах осуществления, иммуномодулятор выбирают из антитела агониста ICOS, антитела против OX-40 и антитела против PD-1. В некоторых вариантах осуществления, человек болен раком. Кроме того, в изобретении предлагается применение соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его соли в комбинации, по меньшей мере, с одним иммуномодулятором для лечения человека, нуждающегося в этом.

[481] Дополнительными примерами других терапевтических средств для применения в комбинации или при совместном введении с соединением любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его соли являются иммуностимулирующие средства.

[482] Используемый в изобретении термин "иммуностимулирующее средство" относится к средству, которое может стимулировать иммунную систему. Используемые в изобретении иммуностимулирующие средства включают, но этим не ограничивая, вакцинные адъюванты, такие как агонисты Toll-подобные рецепторы, блокаторы контрольных точек Т-клеточного иммунного ответа, такие как моноклональные антитела (mAbs) против PD-1 и CTLA4, и агонист контрольных точек Т-клеточного иммунного ответа, такой как моноклональные антитела (mAbs) против OX-40 и ICOS. Используемый в изобретении термин "иммуностимулирующее средство" относится к любому средству, которое может стимулировать иммунную систему. Используемый в изобретении иммуностимулирующие средства включают, но этим не ограничивая, вакцинные адъюванты.

[483] Используемый в изобретении термин "Toll-подобный рецептор" (или "TLR") относится к представителю семейства белков Toll-подобного рецептора или его фрагмента, который обнаруживает продукт жизнедеятельности микроорганизма и/или инициирует адаптивный иммунный ответ. В некоторых вариантах осуществления, TLR активирует дендритные клетки (DC). Toll-подобные рецепторы (TLRs) представляют собой семейство рецепторов распознавания структур, которые первоначально идентифицировали в качестве сенсоров врожденной иммунной системы, которые распознают микробные патогены. Toll-подобные рецепторы (TLRs) распознают различающиеся структуры у микробов, называемые часто как "PAMPs" (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны). Лиганд, связывающийся с TLRs, вызывает каскад внутриклеточных сигнальных путей, которые индуцируют продукцию факторов, играющих активную роль при воспалении и иммунном ответе.

[484] В некоторых вариантах осуществления, иммуностимулирующее средство для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению представляет собой агонист TLR4. В некоторых вариантах осуществления, в качестве агониста TLR4 используют CRX-601 и CRX-527. Кроме того, в еще одном предпочтительном варианте осуществления, в качестве агониста TLR4 используют CRX 547. Еще одни варианты осуществления включают соединения аминоктилглюкозамина фосфата (AGP), такие как CRX 602 или CRX 526, обеспечивающие повышенную стабильность AGPs, имеющих более короткие вторичные ацильные или алкильные цепи.

[485] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, предлагаются способы лечения человека, нуждающегося в этом, включающие введение соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его соли и, по меньшей мере, одного иммуностимулирующего средства. В некоторых вариантах осуществления, иммуностимулирующее средство представляет собой агонист TLR4. В

некоторых вариантах осуществления, иммуностимулирующее средство представляет собой аминокилглюкозамина фосфат (AGP). В еще одном варианте осуществления, агонист TLR4 выбирают из соединения, имеющего формулу CRX-601, CRX-527, CRX-547, CRX-602 или CRX-526. В некоторых вариантах осуществления, человек болен раком. Кроме того, в изобретении предлагается применение соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его соли в комбинации, по меньшей мере, с одним иммуностимулирующим средством для лечения человека, нуждающегося в этом.

[486] Помимо описанных в изобретении иммуностимулирующих средств, композиции по настоящему изобретению могут дополнительно включать другие терапевтические средства, которые, вследствие их адъювантной природы, могут стимулировать ответ иммунной системы на раковые антигены, присутствующие на инактивированной опухолевой клетке (клетках). Такие адъюванты включают, но этим не ограничивая, липиды, липосомы, инактивированные бактерии, которые индуцируют действие врожденного иммунитета (например, инактивированные или ослабленные палочковидные патогенные бактерии *Listeria Monocytogenes*), композиции, которые опосредуют активацию врожденного иммунитета посредством (NOD)-подобных рецепторов (NLRs), индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1 (RIG)-I-подобных рецепторов (RLRs) и/или рецепторов лектинов типа C (CLRs).

[487] Агонисты TLR, в силу их адъювантных свойства, предпочтительно применять в комбинациях с другими вакцинами, адъювантами и/или иммуномодуляторами, и они могут быть использованы в различных комбинациях. Поэтому, в конкретных вариантах осуществления, описанные в изобретении соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), которые связываются с STING и индуцируют STING-зависимую TBK1 активацию и инактивированные опухолевые клетки, которые экспрессируют и секретируют один или более цитокинов, которые стимулируют индукцию, рекрутинг и/или созревание дендритных клеток (DC), и как описано в настоящем изобретении, могут быть введены вместе с одним или несколькими агонистами TLR для терапевтических целей.

[488] Дополнительные активные ингредиенты (противоопухолевые средства) для применения в комбинации или при совместном введении с соединениями по настоящему изобретению любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') представляют собой ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO).

[489] Дополнительными примерами других терапевтических средств (противоопухолевого средства) для применения в комбинации или при совместном введении соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') являются ингибиторы CD73 и антагонисты аденозиновых рецепторов A2a и A2b.

[490] В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению могут применяться с другими терапевтическими методами лечения инфекционного заболевания. В частности, подразумеваются противовирусные и антибактериальные средства.

[491] Соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в комбинации, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим средством, используемым для предотвращения или лечения бактериальной и вирусной инфекций. Примеры таких средств включают, без ограничения, ингибиторы полимеразы, ингибиторы репликации, ингибиторы протеазы, нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (в том числе средство, обладающее антиоксидантным действием, такое как иммунокал, олтипраз и другие), ингибиторы хемокиновых рецепторов, фармакокинетические усилители, такие как кобицистат, ингибиторы нейраминидазы, противовирусные средства с невыясненным механизмом действия.

[492] Соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и их фармацевтически приемлемые соли могут также применяться в комбинации с другими терапевтическими средствами, которые могут использоваться при лечении ассоциированных с саркомой Капоши герпесвирусных инфекций (KSHV и KSHV-связанных).

[493] В некоторых вариантах осуществления этого изобретения, по меньшей мере, одно другое терапевтическое средство представляет собой противомикобактериальное средство или бактерицидный антибиотик. Соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и их фармацевтически приемлемые соли могут также применяться в комбинации, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим средством, которое может использоваться при лечении туберкулеза, вызываемого микобактериями туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis*, и туляремии, вызываемой грам-негативными бактериями *Francisella tularensis*. Соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и их фармацевтически приемлемые соли могут также применяться в комбинации с противомикобактериальным средством.

[494] Соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и их фармацевтически приемлемые соли могут также применяться в комбинации, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим средством, которое может использоваться при лечении инфекции, вызываемой хламидиями и плазмодиями, бокового амиотрофического склероза (ALS) или множественного склероза.

[495] Соединения по этому изобретению могут также применяться в качестве адъювантов для усиления иммунного ответа, повышающегося для любого данного антигена, и/или снижения реактогенности/токсичности у пациента, в частности, у человека, нуждающегося в этом. В связи с этим, соединение по этому изобретению может применяться в комбинации с вакцинными композициями для модифицирования, в

частности, для усиления, иммунного ответа, например, повышая уровень или продолжительность защиты и/или делая возможным снижение антигенной дозы.

[496] Соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в комбинации с одной или более вакцинами или иммуногенными антигенами, используемыми при предотвращении или лечении вирусных инфекций.

[497] Соответственно, в этом изобретении предлагается иммуногенная композиция, включающая антиген или антигенную композицию и соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его фармацевтически приемлемую соль. Кроме того, предлагается вакцинная композиция, включающая антиген или антигенную композицию и соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемую соль.

[498] Соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') и их фармацевтически приемлемые соли могут также применяться в комбинации, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим средством, которое может использоваться при предотвращении или лечении вирусных инфекций.

[499] Соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль может быть введено в комбинации с другими противовоспалительными средствами.

[500] Например, при лечении системной красной волчанки и связанных с волчанкой расстройств, соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль может быть введено в комбинации, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим средством, в том числе, с кортикостероидом, иммунодепрессивным средством, антителом против BAFF (с иммуноглобулиновой терапией, анти-интерферон-альфа терапией, антицитокиновыми терапиями, анти-интерферон-гамма терапией, иммуномодулирующей терапией и/или ингибитором агрегации тромбоцитов (с аспирином).

[501] При лечении васкулита и заболевания с воспалением кровеносных сосудов малого и среднего размеров, соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль, может быть введено в комбинации с алкилирующими средствами и анти-TNF средствами (ингибиторами TNF).

[502] При лечении псориаза, соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль, может быть введено в комбинации с иксекизумабом, тилдракизумабом (МК-3222) или секукинумабом (AIN457).

[503] В некоторых вариантах осуществления этого изобретения, по меньшей мере, одно другое терапевтическое средство выбирают из ингалируемого кортикостероида,

бета-агониста длительного действия, комбинации ингалируемого кортикостероида и бета-агониста длительного действия, бета-агониста кратковременного действия, лейкотриенового модификатора, анти-IgE, бронходилататора метилксантина, ингибитора тучных клеток и антагониста мускарина длительного действия. Например, при лечении астмы, соединение, которое ингибирует STING, в частности, соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль, может быть введено в комбинации с ингалируемым кортикостероидом, бета-агонистом длительного действия (LABA), комбинацией ICS и LABA, бета-агонистом кратковременного действия (SABA), лейкотриеновым модификатором (анти-IgE, бронходилататором метилксантином), ингибитором тучных клеток, антагонистом мускарина длительного действия (LAMA).

[504] В некоторых вариантах осуществления этого изобретения, по меньшей мере, одно другое терапевтическое средство выбирают из бета-агониста длительного действия, ингалируемого антихолинергического средства длительного действия или антагониста мускарина, ингибитора фосфодиэстеразы, комбинации ингалируемого кортикостероидом с бета-агонистом длительного действия, бета-агониста кратковременного действия и ингалируемого кортикостероида.

[505] В некоторых вариантах осуществления этого изобретения, по меньшей мере, одно другое терапевтическое средство выбирают из перорального кортикостероида, антитимоцитарного глобулина, талидомида, хлорамбуцила, блокатора кальциевых каналов, смягчающего средства для местного применения, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ACE), ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора рецепторов эндотелина-1, противофиброзного средства, ингибитора протонной помпы или иматиниба, ARG201 и тоцилизумаба. Например, при лечении системной склеродермии, соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль, может быть введено в комбинации с пероральным кортикостероидом, иммунодепрессивным средством, блокатором кальциевых каналов, смягчающим средством для местного применения, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ACE), ингибитором обратного захвата серотонина, ингибитором рецепторов эндотелина-1, противофиброзным средством, ингибитором протонной помпы.

[506] При лечении синдром Шегрена, соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль может быть введено в комбинации с противоревматическими средствами.

[507] В некоторых вариантах осуществления этого изобретения, по меньшей мере, одно другое терапевтическое средство представляет собой цилиарный нейротрофический фактор роста или средство передачи генов. Например, при лечении пигментной дистрофии сетчатки, соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение

любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль может быть введено в комбинации с цилиарным нейротрофическим фактором роста (NT-501-CNTF) или средством передачи генов UshStat®.

[508] В некоторых вариантах осуществления этого изобретения, по меньшей мере, одно другое терапевтическое средство выбирают из трехвалентной (III3) инактивированной вакцины против гриппа, четырехвалентной (III4) инактивированной вакцины против гриппа, а трехвалентной рекомбинантной вакцины против гриппа, четырехвалентной живой аттенуированной вакцины против гриппа, противовирусного средства и инактивированной вакцины против гриппа. Например, при лечении гриппа, соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль может быть введено в комбинации с трехвалентной (III3) инактивированной вакциной против гриппа, четырехвалентной (III4) инактивированной вакциной против гриппа, трехвалентной рекомбинантной вакциной против гриппа, четырехвалентной живой аттенуированной вакциной против гриппа, противовирусным средством.

[509] При лечении стафилококковой инфекции, соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V'), или его фармацевтически приемлемая соль может быть введено в комбинации с антибиотиком.

[510] В некоторых вариантах осуществления этого изобретения, по меньшей мере, одно другое терапевтическое средство выбирают из иммуномодулятора для местного применения или ингибитора кальциневрина, кортикостероида для местного применения, перорального кортикостероида, интерферона гамма, антигистаминного средства и антибиотика.

[511] Соединения по изобретению могут быть также приготовлены вместе с вакцинами в качестве адъювантов для модулирования их активности. Такие композиции могут включать антитело (антитела) или фрагмент антитела (фрагменты антител) или антигенный компонент, в том числе, но этим не ограничивая, белок, ДНК, живые или мертвые бактерии и/или вирусы или вирусоподобные частицы, вместе с одним или более компонентами с адъювантной активностью.

[512] В дополнительном аспекте изобретения, предлагается вакцинный адъювант, включающий соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его фармацевтически приемлемую соль. Кроме того, предлагается вакцинная композиция, включающая соединение любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его фармацевтически приемлемую соль и антиген или антигенную композицию.

[513] Предполагается, что термин терапевтически "эффективное количество" обозначает количество соединения, которое, при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для эффективного лечения или предотвращения,

указанными в изобретении способами. Так, например, терапевтически эффективное количество соединения любой одной или более из формул (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой количество средства по изобретению, которое, при введении человеку, нуждающемуся в этом, является достаточным для модулирования активности STING, в результате чего облегчается, улучшается или предотвращается болезненное состояние, которое опосредовано этой активностью. Количество данного соединения, которое будет соответствовать этому количеству, будет изменяться в зависимости от таких факторов, как конкретно применяемое соединение (например, активность (pIC_{50}), эффективность (EC_{50}) и период полувыведения конкретного соединения), болезненное состояние и его тяжесть, характерные показатели (например, возраст, размер и масса) пациента, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, это количество может быть определено соответствующим специалистом в данной области общепринятым методом. Аналогично, продолжительность лечения и моменты времени введения (период времени между дозированием и выбор времени дозирования, например, перед/во время/после еды) соединения будет изменяться в зависимости от характерных показателей млекопитающего, нуждающегося в лечении (например, массы тела), конкретного соединения и его свойств (например, фармакокинетических свойств), заболевания или расстройства и его тяжести и конкретно используемых композиции и способа, но, тем не менее, продолжительность лечения и моменты времени введения определяются соответствующим специалистом в данной области.

[514] Предполагается, что термин "лечение" обозначает, по меньшей мере, облегчение заболевания или расстройства у пациента. Способы лечения с целью облегчения заболевания или расстройства включают применение соединений по этому изобретению любым общепринятым способом, например, для замедления, лечения или излечения описанного выше STING-опосредованного заболевания или расстройства. В некоторых вариантах осуществления, термин "лечить" или "лечение" применительно к раку относится к облегчению течения рака, устранению или ослаблению одного или нескольких симптомов рака, замедлению или устранению прогрессирования рака и отсрочке возникновения рецидива состояния у пациента или субъекта, ранее страдавшего от рака или у которого был диагностирован рак.

[515] Термин "предотвратить" или "предотвращение" относится к профилактическому введению лекарственного средства для снижения вероятности возникновения или отсрочки начала заболевания или его биологического проявления. Профилактическую терапию считают целесообразной, например, в тех случаях, когда субъект подвержен высокому риску развития рака, например, когда в семейном анамнезе субъекта присутствуют доказанные случаи заболевания раком или когда субъект подвергался воздействию канцерогенного вещества.

[516] Соединения по настоящему изобретению могут быть введены любым подходящим способом введения, включающим как системное введение, так и местное

введение. Системное введение включает пероральное введение, парентеральное введение, трансдермальное введение, ректальное введение и ингаляционное введение. Парентеральное введение относится к способам введения, отличающимся от энтерального, трансдермального или ингаляционного введения, и обычно представляет собой инъекцию или инфузию. Парентеральное введение включает внутривенную, внутримышечную и подкожную инъекцию или инфузию. Ингаляция относится к введению в легкие пациента при вдыхании через рот или через носовые проходы. Местное введение включает нанесение на кожу.

[517] В дополнение к описанным выше способам введения, подходящим для лечения онкологических заболеваний, фармацевтические композиции могут быть адаптированы для введения путем интратуморальной или перитуморальной инъекции. Ожидается, что интратуморальная или перитуморальная инъекция соединения по настоящему изобретению непосредственно в одиночную солидную опухоль или рядом с ней вызывает иммунный ответ, который может быть направлен на уничтожение раковых клеток по всему организму, существенно уменьшая, а в некоторых случаях и навсегда искореняя опухоль из организма больного субъекта. Активация иммунной системы таким методом с целью уничтожения опухолей в отдаленном месте является широко известной как абскопальный эффект и была продемонстрирована на животных с помощью нескольких терапевтических методов. Еще одним преимуществом местного, интратуморального или перитуморального введения является возможность достижения эквивалентной эффективности при значительно более низких дозах, что минимизирует или устраняет неблагоприятные явления, которые могут наблюдаться при гораздо более высоких системных дозах.

[518] Соединения по изобретению могут быть введены один раз или в соответствии с режимом дозирования, при котором число доз вводят различных интервалах времени в течение заданного периода времени. Например, дозы могут быть введены один, два, три или четыре раза в сутки. Дозы могут вводиться до тех пор, пока не будет достигнут требуемый терапевтический эффект, или в течение неопределенного времени с целью поддержания требуемого терапевтического эффекта. Выбор подходящих режимов дозирования соединения по изобретению зависит от фармакокинетических свойств этого соединения, таких как абсорбция, распределения и период полувыведения, которые могут быть определены специалистом. Кроме того, выбор подходящих режимов дозирования, в том числе продолжительности таких режимов, для соединения по изобретению зависит от заболевания или расстройства, подвергаемого лечению, тяжести заболевания или расстройства, подвергаемого лечению, возраста и общего состояния здоровья пациента, подвергаемого лечению, анамнеза пациента, которого будут подвергать лечению, природы сопутствующей терапии, требуемого терапевтического эффекта и других подобных факторов в пределах знания и компетентности специалиста в данной области. Кроме того, для специалистов в данной области является очевидным, что применяемые режимы дозирования могут нуждаться в корректировке, обусловленной ответом

конкретного пациента на режим дозирования или необходимостью для конкретного пациента внесения изменений в течение некоторого времени. Суммарные суточные дозы находятся в диапазоне от 1 мг до 2000 мг, предпочтительно, когда суммарные суточные дозы находятся в диапазоне от 1 мг до 250 мг.

[519] Для применения в терапии, соединения по изобретению, как правило, но не обязательно, должны быть приготовлены в форме фармацевтической композиции перед введением пациенту. Соответственно, изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение по изобретению и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[520] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены и упакованы в нерасфасованной форме или в стандартной лекарственной форме. Для перорального применения, например, могут быть введены одна или более таблеток или капсул. Доза фармацевтической композиции содержит, по меньшей мере, терапевтически эффективное количество соединения по этому изобретению (то есть соединение любой одной более или из формулы (I'), (IA'), (II'), (III'), (IV') или (V') или его соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли). При приготовлении в разовой лекарственной форме, фармацевтические композиции могут содержать от 1 мг до 1000 мг соединения по этому изобретению.

[521] В соответствии с настоящим изобретением, разовые лекарственные формы (фармацевтические композиции), включающие от 1 мг до 1000 мг соединения по изобретению, могут быть введены один, два, три или четыре раза в сутки, предпочтительно, один, два или три раза в сутки, и более предпочтительно, один или два раза в сутки, для того чтобы проводить лечение STING-опосредованного заболевания или расстройства.

[522] Фармацевтические композиции по изобретению обычно содержат одно соединение по изобретению. Однако, в конкретных вариантах осуществления, фармацевтические композиции по изобретению содержат более чем одно соединение по изобретению. Кроме того, фармацевтические композиции по изобретению могут необязательно дополнительно включать одно или более дополнительных терапевтических средств (например, фармацевтически активных соединений).

[523] Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или среде, используемым для приготовления данной формы или являющимся совместимыми с фармацевтической композицией. Каждое вспомогательное вещество при смешивании должно быть совместимо с другими ингредиентами фармацевтической композиции, для того чтобы избежать взаимодействий, которые могут существенно снизить эффективность соединения по изобретению при введении пациенту, и взаимодействий, которые могут приводить к получению фармацевтических композиций, которые не являются фармацевтически приемлемыми. Кроме того, понимается, что для

того чтобы каждое вспомогательное вещество было фармацевтически приемлемым, оно должно иметь достаточно высокую чистоту.

[524] Соединения по изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или вспомогательные вещества обычно приготавливают в лекарственной форме, предназначенной для введения пациенту требуемым способом введения. Традиционные лекарственные формы включают лекарственные формы, предназначенные (1) для перорального введения, такие как таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, пилюли, пастилки, порошки, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, порошки для приготовления раствора, принимаемого внутрь, и крахмальные капсулы; (2) для парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии и порошки для приготовления растворов; (3) для трансдермального введения, такие как трансдермальные пластыри; (4) для ректального введения, такие как суппозитории; (5) для ингаляционного введения, такие как аэрозоли и растворы; и (6) для местного применения, такие как кремы, мази, лосьоны, растворы, пасты, распыляемые растворы, пены и гели.

[525] Выбор фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ будет зависеть от конкретно выбранной лекарственной формы. Кроме того, выбор подходящих фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ может быть основан на конкретной функции, которую они должны выполнять в композиции. Например, конкретные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны исходя из их способности облегчать производство унифицированных лекарственных форм. Конкретные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны исходя из их способности облегчать производство стабильных лекарственных форм. Конкретные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны исходя из их способности облегчать доставку или транспортировку соединения или соединений по изобретению после введения пациенту из одного органа или части организма в другой орган или часть организма. Конкретные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны исходя из их способности улучшать соблюдение пациентом режима дозирования и схемы лечения.

[526] Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают следующие типы вспомогательных веществ: разбавители, наполнители, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, скользящие вещества, гранулирующие вещества, вещества для нанесения покрытий, смачивающие вещества, растворители, соразтворители, суспендирующие вещества, эмульгаторы, подсластители, ароматизаторы, дезодораторы, окрашивающие вещества, противослеживающие вещества, увлажнители, хелатообразующие вещества, пластификаторы, загустители, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферизирующие вещества. Для специалиста в данной области является очевидным, что конкретные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут выполнять более чем

одну функцию и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, насколько много вспомогательного вещества присутствует в лекарственной форме и какие другие ингредиенты присутствуют в лекарственной форме.

[527] Квалифицированные специалисты в данной области обладают соответствующими знаниями и навыками, для того чтобы выбрать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества в подходящих количествах для использования в изобретении. Кроме того, имеется ряд информационных ресурсов, доступных специалистам в данной области техники, в которые описаны фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и которые могут быть полезными при выборе подходящих фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Примеры информационных ресурсов включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

[528] В одном аспекте, изобретение относится к твердой пероральной лекарственной форме, такой как таблетка или капсула, включающей эффективное количество соединения по изобретению и разбавитель или наполнитель. Пероральная твердая лекарственная форма может дополнительно включать разрыхлитель или смазывающее вещество.

[529] Следует иметь в виду, что соединения по этому изобретению могут быть также приготовлены вместе с вакцинами в качестве адъювантов для модулирования их активности. Такие композиции могут содержать антитело (антитела) или фрагмент антитела (фрагменты антител) или антигенный компонент, необязательно, вместе с одним или более другими компонентами с адъювантной активностью.

[530] Конкретные соединения по изобретению могут быть высокоактивный иммуномодуляторами и, соответственно, следует проявлять осторожность при обращении с ними.

[531] После описания изобретения, далее в качестве иллюстраций приведены примеры, которые никоим образом не ограничивают изобретение.

ПРИМЕРЫ

[532] Приведенные далее примеры являются иллюстрациями изобретения. Эти примеры не ограничивают объем настоящего изобретения, но служат руководством для специалиста в данной области техники по приготовлению и применению соединений, композиций и способов по настоящему изобретению. Несмотря на то, что в описании изобретения представлены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, тем не менее, для специалиста в данной области является очевидным, что могут быть сделаны различные изменения и модификации без отклонения от сущности и объема изобретения.

[533] Следует иметь в виду, что соединения по изобретению могут быть высокоактивными иммуномодуляторами и, соответственно, следует проявлять осторожность при обращении с ними.

[534] Для получения соединений по изобретению, имеющих целый ряд определенных в изобретении различных замещающих групп (например, R¹, R², и так далее), используются описанные в изобретении реакции. Для специалиста в данной области является очевидным, что если конкретный заместитель является несовместимым с описанными в изобретении с описанными в изобретении методами синтеза, то этот заместитель может быть защищен с помощью соответствующей защитной группы, которая является стабильной при условиях проведения реакции. Специалистам в данной области хорошо известны подходящие защитные группы и методы установления и удаления защиты с различных заместителей с использованием таких подходящих защитных групп, примеры которых можно найти в монографии T. W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (4th edition, J. Wiley and Sons, 2006). Если не указано иное, то все исходные материалы были приобретены у фирм-поставщиков и использовались без дополнительной очистки.

Условные сокращенные обозначения

[535] Далее приведены условные сокращенные обозначения, используемые в схемах реакций и примерах синтезов. Подразумевается, что этот список не является исчерпывающим списком условных сокращенных обозначений, используемых в изобретении, поскольку в схемах и примерах синтеза могут быть также использованы дополнительные стандартные условные сокращенные обозначения, которые являются общепринятыми для специалистов в области органического синтеза.

ACN Ацетонитрил

DIPEA N, N-Диизопропилэтиламин

DCM Дихлорметан

DMF Диметилформамид

DMSO Диметилсульфоксид

ESI Электрораспылительная ионизация

EtOAc Этилацетат

FBS Фетальная бычья сыворотка

HATU 2-(1H-7-Азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметил-урония гексафторфосфат

HOBT Гидроксибензотриазол

HPLC Высокоэффективная жидкофазная хроматография

LiOH Гидроксид лития

MeOH Метанол

¹H ЯМР Спектроскопия протонного ядерного магнитного резонанса

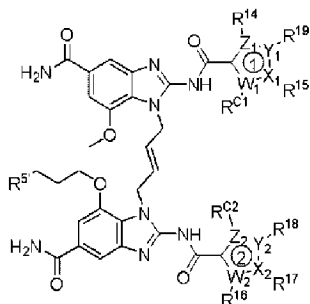
TBAF Тетра-н-бутиламмония фторид

TFA Трифторуксусная кислота

THF Тетрагидрофуран

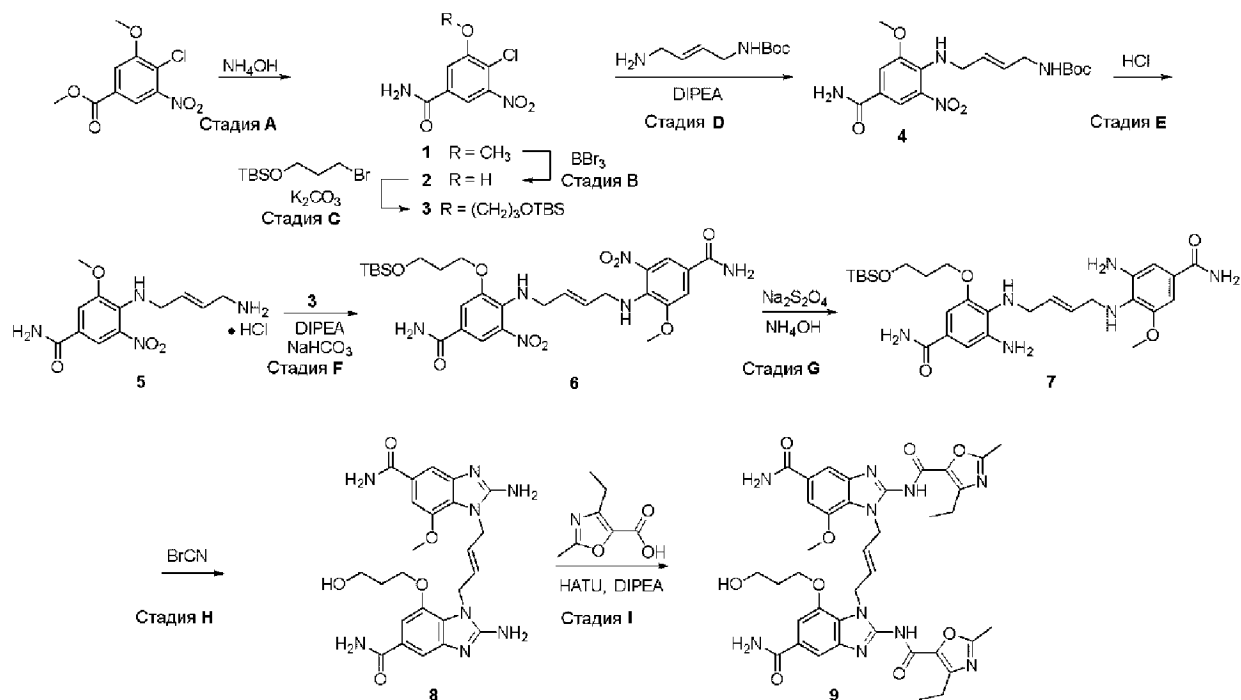
РуВОР (Бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат

Общая методика синтеза варианта I соединения, где $Z_1=Z_2$; $Y_1=Y_2$; $X_1=X_2$; $W_1=W_2$; $R^{14}=R^{C2}$; $R^{19}=R^{18}$; $R^{15}=R^{17}$ и $R^{C1}=R^{16}$

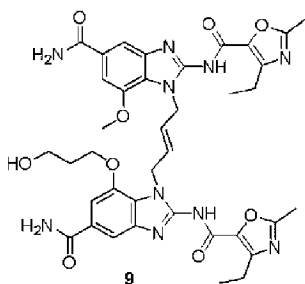


Вариант I

Схема 1. На следующей схеме представлен пример синтеза of (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид. Аналогичная методика может быть в целом использована для синтеза варианта I соединения. Как показано ниже, гетероциклические структуры (кольца 1 и 2) могут быть введены путем использования соответствующей карбоновой кислоты на стадии I.



Пример 1. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 9



[536] Стадия А. Смесь метил 4-хлор-3-метокси-5-нитробензоата (15,0 г, 61,2 ммоль) и NH_4OH (220 мл) при повышенном давлении нагревали до 50°C и перемешивали в течение 6 часов. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили. Фильтрат подвергали полной дистилляции, и полученное твердое вещество объединяли с отфильтрованным твердым веществом с получением 4-хлор-3-метокси-5-нитробензамида, соединения 1 (12,0 г, 85% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 8,05 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 4,02 (с, 3H). ESI-MS: $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_4$ (M+H): рассчитанная 231,01, обнаруженная 231,00.

[537] Стадия В. К перемешиваемому раствору соединения 1, 4-хлор-3-метокси-5-нитробензамида (12,0 г, 52,1 ммоль) в DCM (150 мл) в атмосфере N_2 добавляли VBr_3 (1M в DCM, 208 мл, 208,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили ледяной воды (500 мл), и полученное твердое вещество фильтровали. Твердое вещество промывали холодной водой и пентаном с получением 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензамида, соединения 2 (10,0 г, 89% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,82-11,19 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,88 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65-7,60 (м, 1H). ESI-MS: $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_4$ (M+H): рассчитанная 217,00, обнаруженная: 217,08.

[538] Стадия С. К перемешиваемому раствору 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензамида, соединения 2 (10 г, 46,3 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли (3-бромпропокси)(третбутил)диметилсилан (15,2 г, 60,2 ммоль) и K_2CO_3 (12,8 г, 92,6 ммоль). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили ледяной водой (1 л). Полученный осадок фильтровали и сушили. Твердое вещество растирали в пентане, фильтровали и сушили с получением 3-(3-((третбутилдиметилсилил)-окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамида, соединения 3 (13,0 г, 72% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27 (с, 1H), 8,02 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 4,28 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,78 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 1,96 (кв, $J=5,9$ Гц, 2H), 0,82 (с, 9H), 0,00 (с, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{Si}$ (M+H): рассчитанная 389,12, обнаруженная: 389,27.

[539] Стадия Д. К перемешиваемому раствору 4-хлор-3-метокси-5-нитробензамида, соединения 1 (12,0 г, 52,2 ммоль) в EtOH (250 мл) добавляли третбутил (Е)-(4-аминобут-2-ен-1-ил)карбамат·HCl (13,9 г, 62,6 ммоль) и DIPEA (27,3 мл, 156,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 часов, затем охлаждали до 0°C , что приводило к образованию осадка. Полученный осадок фильтровали и промывали

холодным EtOH с получением третбутил (E)-4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 4 (14,0 г, 70% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,71 (т, J=6,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,95-6,83 (м, 1H), 5,49 (т, J=2,6 Гц, 2H), 4,05 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,44 (д, J=4,4 Гц, 2H), 1,31 (с, 9H). ESI-MS: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6$ (M+H): рассчитанная 381,40, обнаруженная: 381,30.

[540] Стадия Е. К перемешиваемому раствору третбутил (E)-4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-карбамата, соединения 4 (14,0 г, 36,8 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 92,1 мл, 368,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали диоксаном (75 мл) и пентаном (100 мл) с получением (E)-4-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамид-HCl, соединения 5 (10,5 г, 90% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,17 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,90 (с, 3H), 7,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 5,87-5,78 (м, 1H), 5,63-5,53 (м, 1H), 4,14 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,36 (п, J=6,0 Гц, 2H). ESI-MS: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_4$ (M+H): рассчитанная 281,12, обнаруженная: 281,15.

[541] Стадия F. К перемешиваемому раствору (E)-4-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамид-HCl, соединения 5 (10,0 г, 25,8 ммоль) в н-бутаноле (120 мл) добавляли DIPEA (18,0 мл, 103,1 ммоль), NaHCO_3 (4,328 г, 51,5 ммоль) и 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамид (12,2 г, 38,6 ммоль). Смесь нагревали при повышенном давлении до 120°C и перемешивали в течение 24 часов. Смесь охлаждали до 0°C, что приводило к образованию осадка. Твердое вещество фильтровали и промывали н-бутанолом (100 мл) и сушили с получением (E)-3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)-пропокси)-4-((4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитро-бензамида, соединения 6 (9,0 г, 55% выход) в виде темно-красного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,14 (д, J=2,2 Гц, 2H), 8,01 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,69 (п, J=7,2 Гц, 2H), 7,50 (с, 2H), 7,30 (с, 2H), 5,59 (д, J=4,5 Гц, 2H), 4,07 (дт, J=12,3, 5,9 Гц, 6H), 3,72 (кв, J=6,4 Гц, 2H), 3,15 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,90 (п, J=6,5 Гц, 2H), 0,81 (с, 9H), -0,02 (с, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_9\text{Si}$ (M+H): рассчитанная 633,26, обнаруженная: 633,45.

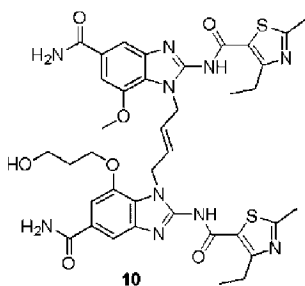
[542] Стадия G. К перемешиваемому раствору (E)-3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-((4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитро-бензамида, соединения 6 (1 г, 1,58 ммоль) при 0°C добавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (2,74 г, 15,8 ммоль), растворенный в воде (10 мл). К этой перешиваемой смеси добавляли NH_4OH , и смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 минут, затем гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Смесь концентрировали под вакуумом с получением (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-бензамида, соединения 7 (600 мг, 67% выход) в

виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,58 (с, 2H), 6,96 (д, J=19,7 Гц, 2H), 6,81 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 2H), 6,73 (дд, J=3,9, 1,9 Гц, 2H), 5,68-5,57 (м, 2H), 4,61 (с, 4H), 3,95 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,72 (д, J=1,7 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,47 (с, 4H), 1,85 (п, J=6,1 Гц, 2H), 0,81 (с, 9H), -0,02 (с, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$ (M+H): рассчитанная 573,31, обнаруженная: 573,20.

[543] Стадия Н. К перемешиваемому раствору (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-амино)-5-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)бензамида, соединения 7 (600 мг, 1,05 ммоль) в метаноле (20 мл) в атмосфере азота добавляли бромистый циан (222 мг, 2,10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали метанолом (5 мл) с получением (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 8 (400 мг, 80% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,61 (с, 4H), 8,08 (с, 2H), 7,50 (д, J=3,4 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,40 (с, 2H), 5,79 (кв, J=4,4 Гц, 2H), 4,86 (дд, J=12,6, 4,0 Гц, 4H), 4,11 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 1,74 (п, J=6,4, 5,8 Гц, 2H). ESI-MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_5$ (M+H): рассчитанная 509,22, обнаруженная: 509,15.

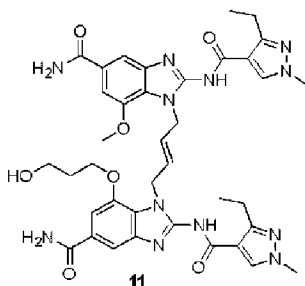
[544] Стадия I. К перемешиваемому раствору (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 8 (200 мг, 0,32 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 4-метил-2-этилоксазол-5-карбоновую кислоту (124 мг, 0,80 ммоль), HATU (305 мг, 0,80 ммоль) и DIPEA (0,34 мл, 1,93 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на силикагеле (EtOAc:MeOH 70:30 по объему) с получением (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 9 (60 мг, 24% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,67 (с, 2H), 7,92 (с, 2H), 7,59 (д, J=4,6 Гц, 2H), 7,29 (д, J=12,8 Гц, 4H), 5,75 (кв, J=4,7 Гц, 2H), 4,91-4,80 (м, 4H), 4,03 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,43 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,75 (дт, J=12,6, 6,4 Гц, 4H), 2,35 (д, J=2,2 Гц, 6H), 1,69 (т, J=6,3 Гц, 2H), 0,96 (кв, J=7,5 Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_{10}\text{O}_9$ (M+H): рассчитанная 783,31, обнаруженная: 783,30.

Пример 2. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамид, соединение 10



[545] (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 1, за исключением того, что 4-этил-2-метилтиазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии I вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамид, соединения 10 (10 мг, 6% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,72 (с, 2H), 7,93 (с, 2H), 7,57 (дд, $J=3,6, 1,3$ Гц, 2H), 7,36-7,23 (м, 4H), 5,90-5,83 (м, 2H), 4,83 (с, 4H), 4,05 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,44 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,09-3,04 (м, 4H), 2,61 (с, 6H), 1,72 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,11 (дд, $J=7,5, 1,2$ Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_{10}\text{O}_7\text{S}_2$ (M+H): рассчитанная 815,27, обнаруженная: 815,20.

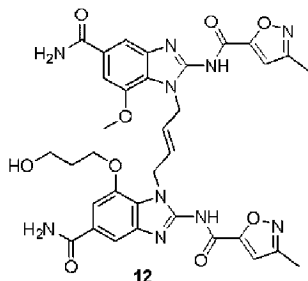
Пример 3. (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединение 11



[546] (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-бут-2-ен-1-ил)-2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 1, за исключением того, что 3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту использовали на стадии I вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 11 (10 мг, 17% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,92 (д, $J=15,8$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=4,1$ Гц, 2H), 7,23 (с, 2H), 5,78 (м, 2H), 4,86 (д, $J=7,2$ Гц,

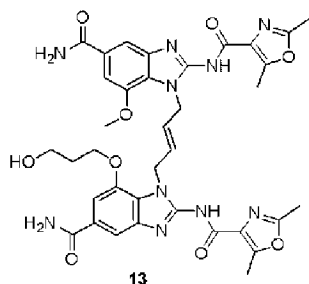
2H), 3,99 (с, 2H), 3,69 (д, J=14,7 Гц, 6H), 2,81 (с, 4H), 1,66 (с, 2H), 1,11-1,05 (м, 6H). ESI-MS: C₃₈H₄₅N₁₂O₇ (M+H): рассчитанная 781,35, обнаруженная: 781,20.

Пример 4. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-2-(3-метилизоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилизоксазол-5-карбоксамид, соединение 12



[547] (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-7-(3-гидрокси-пропокси)-2-(3-метилизоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилизоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 1, за исключением того, что 3-метилизоксазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии I вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-2-(3-метилизоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо-[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-3-метилизоксазол-5-карбоксамид, соединения 12 (15 мг, 10% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,87 (д, J=1,9 Гц, 2H), 7,96 (с, 2H), 7,62 (дд, J=3,0, 1,3 Гц, 2H), 7,33 (д, J=10,3 Гц, 2H), 7,28 (т, J=1,7 Гц, 2H), 6,69 (с, 2H), 5,83 (кв, J=4,8 Гц, 2H), 4,89 (т, J=5,4 Гц, 4H), 4,00 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,39 (кв, J=5,8 Гц, 2H), 2,18 (д, J=4,1 Гц, 6H), 1,64 (т, J=6,2 Гц, 2H). ESI-MS: C₃₄H₃₅N₁₀O₉ (M+H): рассчитанная 727,25, обнаруженная: 727,30.

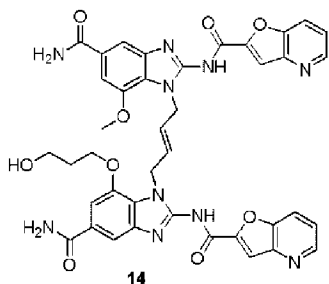
Пример 5. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(2,5-диметилксазол-4-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо-[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,5-диметилксазол-4-карбоксамид, соединение 13



[548] (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(2,5-диметил-оксазол-4-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,5-диметилксазол-4-карбоксамид получали, как описано в примере 1, за исключением того, что 2,5-диметилксазол-4-карбоновую кислоту использовали на стадии I вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(2,5-диметилксазол-4-

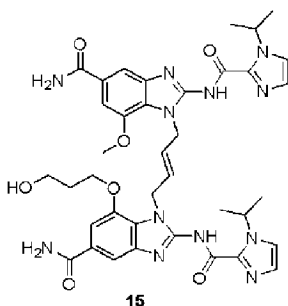
карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,5-диметил-оксазол-4-карбоксамид, соединения 13 (20 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,65 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 7,92 (с, 2H), 7,59 (д, $J=4,6$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J=19,8$ Гц, 4H), 5,79-5,57 (м, 2H), 4,85 (с, 4H), 4,04 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,44 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,61 (с, 2H), 2,42 (д, $J=5,1$ Гц, 6H), 2,31 (д, $J=6,3$ Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_{10}\text{O}_9$ (M+H): рассчитанная 755,28, обнаруженная: 755,10.

Пример 6. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(фууро[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фууро[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид, соединение 14



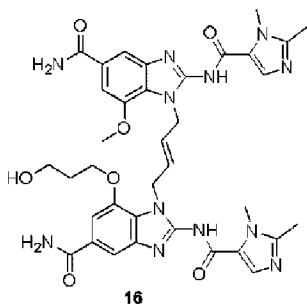
[549] (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(фууро[3,2-b]-пиридин-2-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фууро[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид получали, как описано в примере 1, за исключением того, что фууро[3,2-b]пиридин-2-карбоновую кислоту использовали на стадии I вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(фууро[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)фууро[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид, соединения 14 (35 мг, 77% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3,07 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 2,65 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,22-2,11 (м, 4H), 1,96 (дд, $J=8,4, 4,8$ Гц, 2H), 1,87 (дд, $J=15,0, 6,3$ Гц, 4H), 0,52 (кв, $J=4,3$ Гц, 2H), -0,45 (т, $J=4,4$ Гц, 4H), -1,72 (с, 3H), -2,05 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), -2,81 (дт, $J=5,8, 2,9$ Гц, 2H), -3,77 (т, $J=6,2$ Гц, 2H). ESI-MS: $\text{C}_{40}\text{H}_{35}\text{N}_{10}\text{O}_9$ (M+H): рассчитанная 799,25, обнаруженная: 799,20.

Пример 7. (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-изопропил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-2-(1-изопропил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединение 15



[550] (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-изопропил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-2-(1-изопропил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 1, за исключением того, что 1-изопропил-1H-имидазол-2-карбоновую кислоту использовали на стадии I вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-изопропил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-2-(1-изопропил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 15 (25 мг, 10% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03 (д, $J=18,1$ Гц, 4H), 7,73 (с, 2H), 7,67 (дд, $J=3,0, 1,2$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=10,2$ Гц, 2H), 7,32 (т, $J=1,8$ Гц, 2H), 5,88 (д, $J=14,4$ Гц, 2H), 5,79 (дт, $J=8,9, 4,9$ Гц, 2H), 5,03 (с, 4H), 4,02 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,67 (с, 3H) 3,40 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 1,63 (п, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,40 (дд, $J=6,8, 2,3$ Гц, 12H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_{12}\text{O}_7$ (M+H): рассчитанная 781,35, обнаруженная: 781,40.

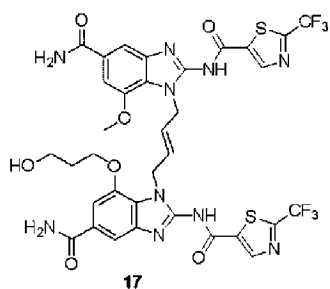
Пример 8. (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединение 16



[551] (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 1, за исключением того, что 1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии I вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 16 (40 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,89 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 7,59 (дд, $J=7,0, 1,3$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 5,80 (с, 2H), 4,95 (с, 4H), 3,95 (д, $J=5,3$ Гц, 6H), 3,47 (с, 2H), 1,70 (т, $J=6,3$ Гц, 2H). ESI-MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_{12}\text{O}_7$ (M+H): рассчитанная 753,31, обнаруженная: 753,15.

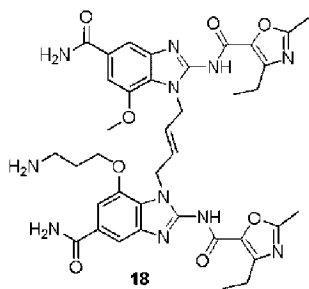
Пример 9. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-2-(2-(трифтор-метил)тиазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-

метокси-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид, соединение 17



[552] (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-7-(3-гидрокси-пропокси)-2-(2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 1, за исключением того, что 2-(трифторметил)тиазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии I вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-2-(2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)-тиазол-5-карбоксамид, соединения 17 (10 мг, 5% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,91 (с, 2H), 8,41 (т, J=1,2 Гц, 2H), 7,99 (с, 2H), 7,66 (дд, J=3,4, 1,3 Гц, 2H), 7,36 (с, 3H), 7,21 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,95 (кв, J=3,1, 2,1 Гц, 2H), 4,95 (с, 4H), 4,12 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,82-1,76 (м, 2H). ESI-MS: $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_{10}\text{O}_7\text{S}_2$ (M+H): рассчитанная 867,15, обнаруженная: 867,05.

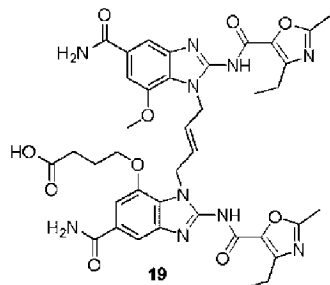
Пример 10. (E)-N-(7-(3-аминопропокси)-5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 18



[553] (E)-N-(7-(3-аминопропокси)-5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 1, за исключением того, что третбутил (3-бромпропил)карбамат использовали на стадии C вместо (3-бромпропокси)(третбутил)-диметилсилана. Удаление Вос-группы осуществляли путем перемешивания вос-защищенного амина (E)-N-(7-(3-аминопропокси)-5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 18 в диоксане (0,1 М) и HCl (4М

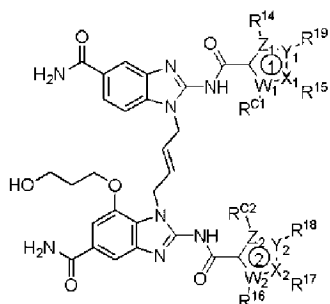
в диоксане, 10 эквивалентов) в течение 1 часа. Удаление растворителя давало (Е)-N-(7-(3-аминопропокси)-5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид, соединение 18 (110 мг, 19% выход за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,63 (дд, $J=5,3, 1,3$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 5,85-5,67 (м, 2H), 4,88 (дд, $J=13,6, 5,2$ Гц, 4H), 4,13 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,88 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,76 (квд, $J=7,5, 4,7$ Гц, 4H), 2,38 (д, $J=3,6$ Гц, 6H), 1,98-1,89 (м, 2H), 0,97 (т, $J=7,5$ Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_{11}\text{O}_8$ (M+H): рассчитанная 782,33, обнаруженная: 782,38.

Пример 11. (Е)-4-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановая кислота, соединение 19



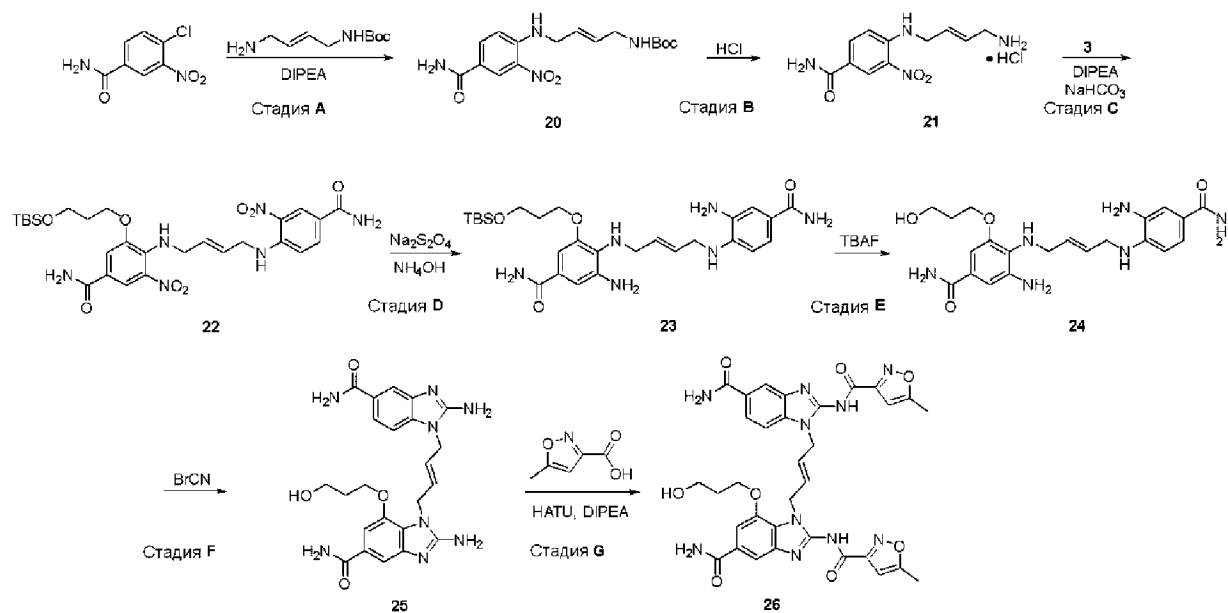
[554] (Е)-4-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановую кислоту получали, как описано в примере 1, за исключением того, что метил 4-бромбутаноат использовали на стадии С вместо (3-бромпропокси)(третбутил)-диметилсилана. Гидролиз метилового эфира проводили путем перемешивания эфира (Е)-4-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)-бутановой кислоты, соединения 19 в смеси метанол:THF: H_2O (1:1:0,25 по объему, 0,02 М) и $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5 эквивалентов) в течение 16 часов. Полученную смесь подкисляли 1N раствором HCl и очищали методом HPLC с получением (Е)-4-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]-имидазол-7-ил)окси)бутановой кислоты, соединения 19 (40 мг, 41% выход за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,96 (с, 2H), 7,63 (т, $J=1,6$ Гц, 2H), 7,35 (с, 2H), 7,30 (д, $J=1,4$ Гц, 2H), 5,89-5,69 (м, 2H), 4,88 (дд, $J=12,9, 5,1$ Гц, 4H), 4,03 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,77 (кв, $J=7,5$ Гц, 4H), 2,38 (д, $J=1,8$ Гц, 6H), 1,86 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 0,97 (тд, $J=7,5, 3,3$ Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{N}_{10}\text{O}_{10}$ (M+H): рассчитанная 811,31, обнаруженная: 811,30.

Общая методика синтеза варианта II соединения, где $Z_1=Z_2$; $Y_1=Y_2$; $X_1=X_2$; $W_1=W_2$; $R^{14}=R^{C2}$; $R^{19}=R^{18}$; $R^{15}=R^{17}$ и $R^{C1}=R^{16}$.

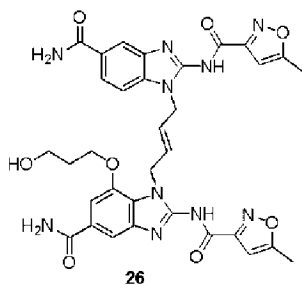


Вариант II

Схема 2. На следующей схеме представлен пример синтеза (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(5-метилизоксазол-3-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид. Аналогичная методика может быть в целом использована для синтеза варианта II соединения. Как показано ниже, гетероциклические структуры (кольца 1 и 2) могут быть введены путем использования соответствующей карбоновой кислоты на стадии G.



Пример 12. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(5-метилизоксазол-3-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид, соединение 26



[555] Стадия А. К перемешиваемому раствору 4-хлор-5-нитробензамида (4 г, 19,9 ммоль) в этаноле (80 мл) добавляли третбутил (Е)-(4-аминобут-2-ен-1-ил)карбамат (4,1 г, 21,9 ммоль) и DIPEA (10,4 мл, 59,8 ммоль). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 12 часов, затем охлаждали на ледяной бане, и полученное твердое вещество фильтровали и промывали холодным этанолом с получением третбутил (Е)-(4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 20 (5,6 г, 80% выход) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS: $C_{16}H_{23}N_4O_5$ (M+H): рассчитанная 351,16, обнаруженная: 351,18.

[556] Стадия В. К перемешиваемой суспензии третбутил (Е)-(4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамата (5,6 г, 16,0 ммоль) в метаноле (16 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 34,0 мл, 136 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученный осадок фильтровали и промывали диоксаном и сушили с получением (Е)-4-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-нитробензамид-HCl, соединения 21 (4,58 г, 100% выход) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS: $C_{11}H_{15}N_4O_3$ (M+H): рассчитанная 251,11, обнаруженная: 251,12.

[557] Стадия С. К перемешиваемому раствору 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамида, соединения 3 (полученного, как описано в примере 1, 3,8 г, 9,77 ммоль) в н-бутаноле (33 мл) добавляли (Е)-4-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-нитробензамид-HCl (3,36 г, 11,7 ммоль), DIPEA (6,81 мл, 39,1 ммоль) и $NaHCO_3$ (1,64 г, 19,5 ммоль). Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали под вакуумом. Очистка на силикагеле (гексан:EtOAc 1:1 по объему) давала (Е)-3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-((4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитробензамид, соединение 22 (3,8 г, 65% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ESI-MS: $C_{27}H_{39}N_6O_8Si$ (M+H): рассчитанная 603,35, обнаруженная: 603,29.

[558] Стадия D. К перемешиваемому раствору (Е)-3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-((4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитробензамида, соединения 22 (4,0 г, 6,64 ммоль) в метаноле (95 мл) при 0°C добавляли $Na_2S_2O_4$ (11,6 г, 66,4 ммоль) в воде (40 мл), затем быстро NH_4OH (28% по массе в воде, 23,1 мл, 166 ммоль). Смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Очистка на силикагеле (EtOAc:EtOH, 3:1 по объему) давала (Е)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-бензамид, соединение 23 (1,39 г, 39% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ESI-MS: $C_{27}H_{43}N_6O_4Si$ (M+H): рассчитанная 543,30, обнаруженная: 543,34.

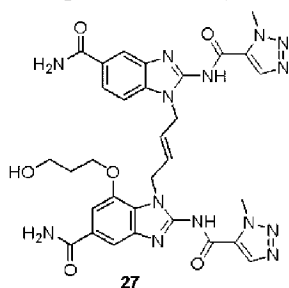
[559] Стадия E. К перемешиваемому раствору (Е)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-(3-

((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)бензамида, соединения 23 (1,4 г, 2,58 ммоль) в THF (13 мл) в атмосфере азота добавляли TBAF (1M в THF, 5,2 мл, 5,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали под вакуумом. Очистка на силикагеле (EtOAc:EtOH 1:1 по объему) давала (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-амино)-5-(3-гидроксипропокси)бензамид, соединение 24 (890 мг, 81% выход) в виде желтого твердого вещества. ESI-MS: $C_{21}H_{29}N_6O_4$ (M+H): рассчитанная 429,22, обнаруженная: 429,25

[560] Стадия F. К перемешиваемому раствору (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-(3-гидроксипропокси)бензамида, соединения 24 (890 мг, 2,1 ммоль) в метаноле (21 мл) в атмосфере азота добавляли BrCN (462 мг, 4,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали метанолом (5 мл) с получением (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидрокси-пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида, соединения 25 (1,1 г, 77% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS: $C_{23}H_{27}N_8O_4$ (M+H): рассчитанная 479,21, обнаруженная: 479,25.

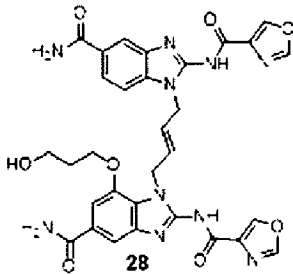
[561] Стадия G. К перемешиваемому раствору (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида, соединения 25 (150 мг, 0,23 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли 5-метилизоксазол-3-карбоновую кислоту (110 мг, 0,7 ммоль), HATU (267 мг, 0,7 ммоль) и DIPEA (0,25 мл, 1,4 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли метиламин (33% в EtOH по массе, 5,8 мл, 46,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали под вакуумом. Очистка на силикагеле (DCM:MeOH 3:1 по объему) давала (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(5-метилизоксазол-3-карбоксамидо)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид, соединения 26 (84 мг, 48% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS: $C_{33}H_{33}N_{10}O_8$ (M+H): рассчитанная 697,24, обнаруженная: 697,26.

Пример 13. (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединение 27



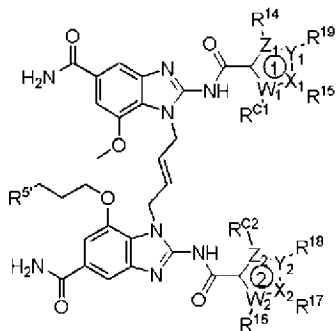
[562] (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 12, за исключением того, что 1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии G вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 27 (32 мг, 29% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS: $C_{31}H_{33}N_{14}O_6$ (M+H): рассчитанная 697,26, обнаруженная: 697,28.

Пример 14. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(оксазол-4-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)оксазол-4-карбоксамид, соединение 28



[563] (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(оксазол-4-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)оксазол-4-карбоксамид получали, как описано в примере 12, за исключением того, что оксазол-4-карбоновую кислоту использовали на стадии G вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(оксазол-4-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)оксазол-4-карбоксамид, соединения 28 (27 мг, 26% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS: $C_{31}H_{29}N_{10}O_8$ (M+H): рассчитанная 669,21, обнаруженная: 669,22.

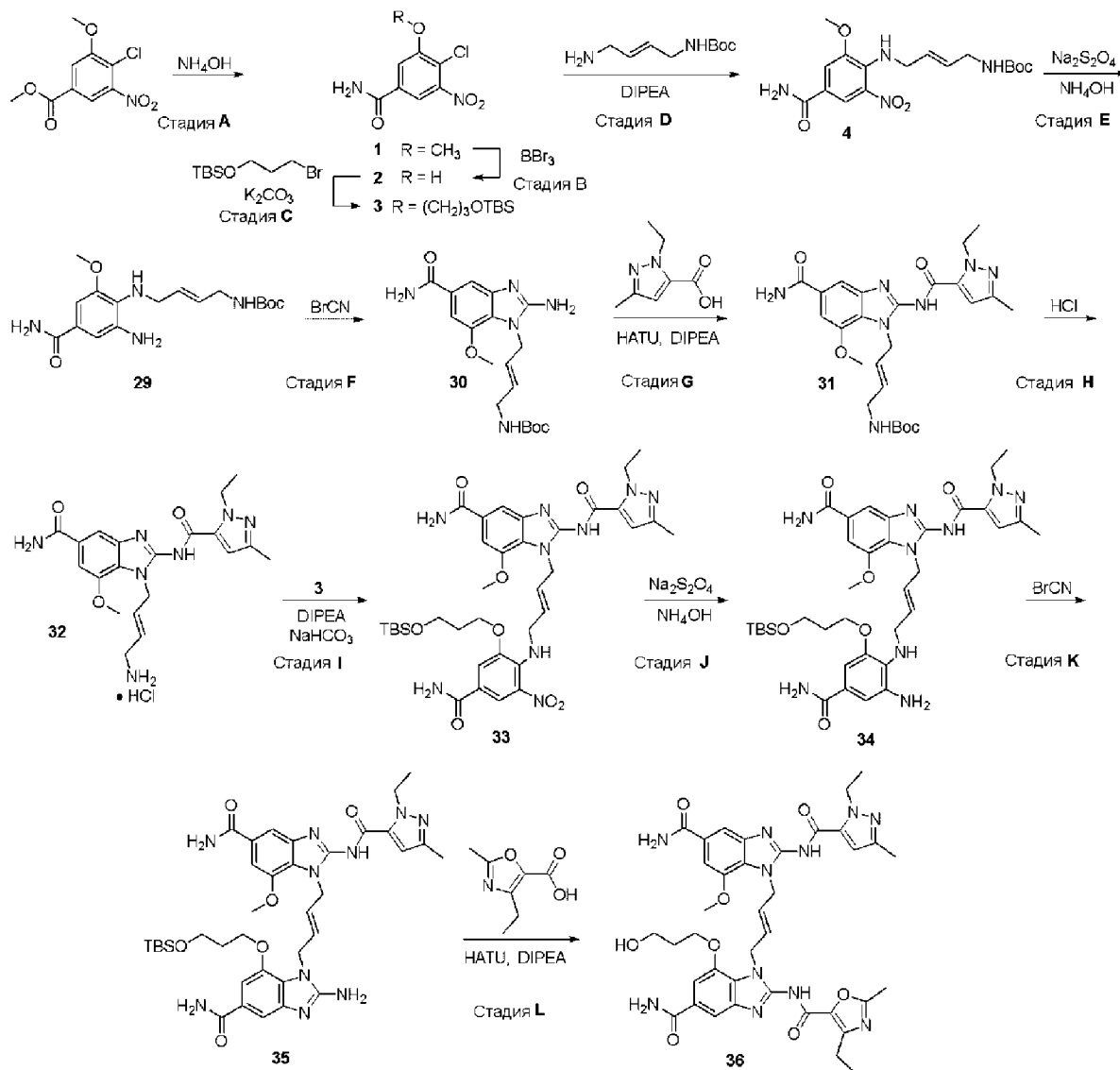
Общая методика синтеза варианта III соединения.



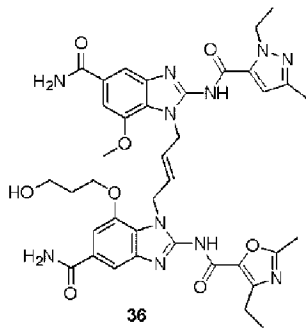
Вариант III

Схема 3. На следующей схеме представлен пример синтеза (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пирозол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-

бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид. Аналогичная методика может быть в целом использована для варианта III синтеза соединения. Как показано ниже, гетероциклические структуры (кольца 1 и 2) могут быть введены путем использования соответствующих карбоновых кислот на стадии G и стадии L, соответственно.



Пример 15. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 36



[564] Стадии А, В, С и D проводили, как описано в примере 1.

[565] Стадия Е. К перемешиваемому раствору третбутил (Е)-(4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-карбамата, соединения 4 (полученного, как описано в примере 1, 2 г, 5,3 ммоль) в метаноле (70 мл) при 0°C добавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (4,58 г, 26,3 ммоль), растворенный в воде (22 мл), затем быстро добавляли NH_4OH (8 мл). Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут, затем разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали с получением третбутил (Е)-(4-((2-амино-4-карбамоил-6-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-карбамата, соединения 29 (1,80 г, 97% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,58 (с, 1H), 6,98-6,85 (м, 2H), 6,82 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,62-5,43 (м, 2H), 4,63 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,52-3,41 (м, 4H), 1,32 (с, 9H). ESI-MS: $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ (M+H): рассчитанная 351,20, обнаруженная: 351,20.

[566] Стадия F. К перемешиваемому раствору третбутил (Е)-(4-((2-амино-4-карбамоил-6-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-карбамата, соединения 29 (1,8 г, 5,14 ммоль) в метаноле (30 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли бромистый циан (816 мг, 7,71 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растирали в EtOAc и фильтровали с получением третбутил (Е)-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 30 (1,8 г, 98% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,87 (с, 1H), 8,61 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,46 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 6,94 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,73-5,48 (м, 2H), 4,81 (д, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,47 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 1,30 (с, 9H). ESI-MS: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4$ (M+H): рассчитанная 376,19, обнаруженная: 376,20.

[567] Стадия G. К перемешиваемому раствору третбутил (Е)-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 30 (1,8 г, 4,80 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (1,1 г, 7,20 ммоль), NATU (3,65 г, 9,59 ммоль) и DIPEA (5,0 мл, 29,78 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водой. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл), и объединенные органические слои сушили над $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ и концентрировали под вакуумом. Очистка на силикагеле ($\text{DCM}:\text{MeOH}$ 5:1) давала третбутил (Е)-(4-(5-карбамоил-

2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамат, соединения 31 (1,30 г, 53% выход) в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,58 (с, 1H), 6,99-6,85 (м, 2H), 6,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,75 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,53 (тдт, J=15,5, 10,3, 5,0 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,45 (т, J=5,7 Гц, 4H), 3,13 (кв, J=5,2 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,33 (с, 9H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_5$ (M+H): рассчитанная 512,25, обнаруженная: 512,30.

[568] Стадия Н. К перемешиваемому раствору третбутил (E)-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 31 (1,30 г, 2,54 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 6,36 мл, 25,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали диоксаном с получением (E)-1-(4-аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид-HCl, соединения 32 (1,10 г, 97% выход) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,91 (с, 2H), 7,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 5,99 (ддд, J=15,6, 6,5, 5,1 Гц, 1H), 5,62 (ддд, J=15,7, 7,0, 5,6 Гц, 1H), 4,94 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,43-3,35 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,31 (т, J=7,1 Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_3$ (M+H): рассчитанная 412,47, обнаруженная: 412,45.

[569] Стадия I. К перемешиваемому раствору 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамида, соединения 3 (полученного, как описано в примере 1, 4,50 г, 11,59 ммоль) в н-бутаноле (100 мл) добавляли (E)-1-(4-аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид-HCl, соединение 32 (7,77 г, 17,39 ммоль), DIPEA (129 мл, 46,4 ммоль) и NaHCO_3 (1,95 г, 23,19 ммоль) Смесь нагревали при повышенном давлении до 120°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 0°C, и полученное твердое вещество фильтровали и промывали холодным бутанолом и водой. Очистка на силикагеле (DCM:MeOH 5:1 по объему) давала (E)-1-(4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)-пропокси)-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]-имидазол-5-карбоксамид, соединения 33 (1,50 г, 17% выход) в виде коричневого твердого вещества. Также выделяли (E)-1-(4-((2-(3-((третбутилдиметил-силил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитро-фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 33 без группы TBS (2,50 г, 33% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,89 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,79 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,39 (д, J=12,3 Гц, 3H), 6,65 (с, 1H), 5,79 (дтд, J=21,2, 15,4, 5,7 Гц, 2H), 4,95 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,64 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,19 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,05 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,69 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,87 (п, J=6,2 Гц, 2H), 1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (с, 9H) 0,01 (с, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_9\text{O}_8\text{Si}$ (M+H): рассчитанная 764,35, обнаруженная: 764,40.

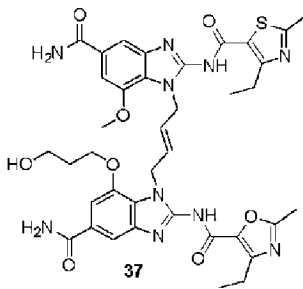
[570] Стадия J. К перемешиваемому раствору (E)-1-(4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитро-фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 33 (1,50 г, 1,97 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0°C добавляли Na₂S₂O₄ (1,71 г, 9,83 ммоль), растворенный в воде (10 мл), затем быстро добавляли NH₄OH (6,0 мл). Смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. Смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением (E)-1-(4-((2-амино-6-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)-амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]-имидазол-5-карбоксамид, соединения 34 (800 мг, 56% выход) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68-8,59 (м, 1H), 8,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 2H), 7,63 (д, J=3,5 Гц, 2H), 7,41 (дд, J=8,5, 4,3 Гц, 1H), 7,35-7,27 (м, 3H), 6,86 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,50 (с, 2H), 5,94-5,73 (м, 2H), 5,00-4,84 (м, 4H), 4,52 (кв, J=7,3 Гц, 4H), 3,99 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,38 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,17 (д, J=4,0 Гц, 3H), 1,32 (с, 9H), 1,09 (т, J=7,0 Гц, 3H). ESI-MS: C₃₆H₅₂N₉O₆Si (M+H): рассчитанная 734,37, обнаруженная: 734,20.

[571] Стадия K. К перемешиваемому раствору (E)-1-(4-((2-амино-6-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединение 34 (700 мг, 0,95 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли бромистый циан (303 мг, 2,86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растирали в EtOAc и фильтровали с получением (E)-2-амино-7-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)-пропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]-имидазол-5-карбоксамид, соединения 35 (500 мг, 69% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,85 (с, 2H), 8,54 (с, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,41-7,30 (м, 3H), 6,50 (с, 1H), 5,94-5,81 (м, 1H), 5,81-5,70 (м, 1H), 4,88 (дд, J=26,8, 5,5 Гц, 4H), 4,53 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,07 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,62 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,17 (с, 3H), 1,75 (п, J=6,2 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,81 (с, 9H). ESI-MS: C₃₇H₅₁N₁₀O₆Si (M+H): рассчитанная 759,37, обнаруженная: 759,20.

[572] Стадия L. К перемешиваемому раствору (E)-2-амино-7-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 35 (100 мг, 0,12 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновую кислоту (46 мг, 0,30 ммоль), HATU (113 мг, 0,30 ммоль) и DIPEA (103 мл, 0,60 ммоль). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали методом HPLC (ACN:H₂O) с получением (E)-N-(5-

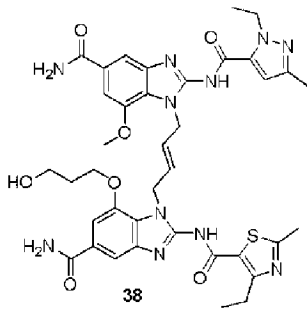
карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидрокси-пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 36 (25 мг, 6% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,63-7,56 (м, 2H), 7,30 (с, 2H), 5,84 (д, $J=3,5$ Гц, 2H), 5,03 (д, $J=3,7$ Гц, 4H), 4,57 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,09 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,63 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,87 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,84 (п, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,12 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_{11}\text{O}_8$ (M+H): рассчитанная 782,33, обнаруженная: 782,15.

Пример 16. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 37



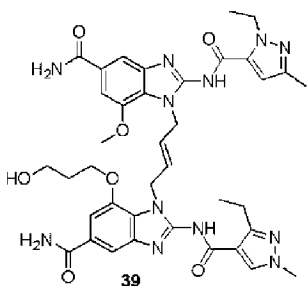
[573] (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 15, за исключением того, что 4-этил-2-метилтиазол-5-карбовую кислоту использовали на стадии G вместо 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбовой кислоты. Стадия L давала (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид, соединение 37 (30 мг, 24% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,73 (д, $J=21,2$ Гц, 2H), 7,96 (с, 2H), 7,62 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 7,38-7,28 (м, 4H), 5,94-5,77 (м, 2H), 4,90 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,85 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,06 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,47 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,09 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,82 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,74 (п, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,14 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,02 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}$ (M+H): рассчитанная 799,29, обнаруженная: 799,20.

Пример 17. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамид, соединение 38



[574] (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 15, за исключением того, что 4-этил-2-метилтиазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии L вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метил-тиазол-5-карбоксамид, соединение 38 (35 мг, 21% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,53 (дд, $J=4,8, 1,4$ Гц, 2H), 7,31 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,93-5,77 (м, 2H), 4,99 (т, $J=6,2$ Гц, 4H), 4,55 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,14 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,65 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,15 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,89 (п, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,31 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,22 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_{11}\text{O}_7\text{S}$ (M+H): рассчитанная 798,31, обнаруженная: 798,30.

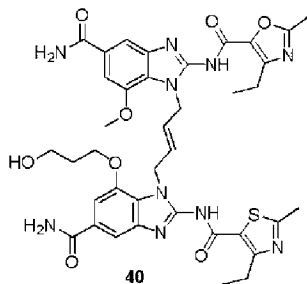
Пример 18. (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединение 39



[575] (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 15, за исключением того, что 3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту использовали на стадии L вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

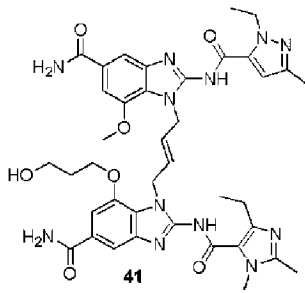
соединения 39 (20 мг, 19% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,89 (с, 1H), 7,52 (д, $J=16,5$ Гц, 2H), 7,31-7,22 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 5,81 (д, $J=3,3$ Гц, 2H), 4,99 (д, $J=7,0$ Гц, 4H), 4,58 (с, 3H), 4,01 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,74 (с, 2H), 3,59 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,90 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,84-1,74 (м, 2H), 1,27 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,16 (д, $J=7,5$ Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_{12}\text{O}_7$ (M+H): рассчитанная 781,35, обнаруженная: 781,20.

Пример 19. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 40



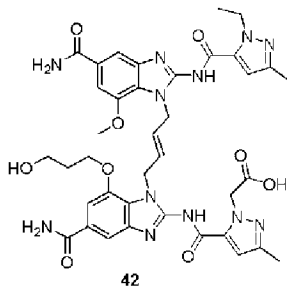
[576] (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 15, за исключением того, что 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии G вместо 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты, и 4-этил-2-метилтиазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии L вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты, получая в результате (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 40 (40 мг, 25% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,73 (с, 2H), 7,95 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 7,62 (дд, $J=14,9, 1,2$ Гц, 2H), 7,40-7,20 (м, 4H), 5,84 (дт, $J=9,9, 5,1$ Гц, 2H), 4,87 (т, $J=6,1$ Гц, 4H), 4,09 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,47 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,09 (д, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,81 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,74 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,14 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,00 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}$ (M+H): рассчитанная 799,29, обнаруженная: 799,30.

Пример 20. (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединение 41



[577] (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидрокси-пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 15, за исключением того, что 4-этил-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии L вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-1,2-диметил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидрокси-пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 41 (26 мг, 20% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,64-7,49 (м, 2H), 7,43-7,18 (м, 2H), 6,53 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 5,98-5,65 (м, 2H), 5,02 (с, 3H), 4,14 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,99-2,91 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,17 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,90 (кв, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,29 (тд, $J=8,0, 7,5, 4,3$ Гц, 6H), 1,14 (т, $J=7,5$ Гц, 4H). ESI-MS: $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_{12}\text{O}_7$ (M+H): рассчитанная 795,36, обнаруженная: 795,30.

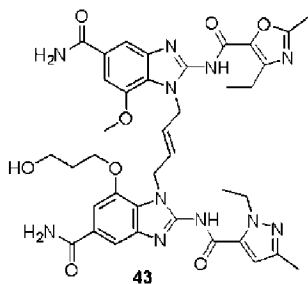
Пример 21. (E)-2-(5-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота, соединение 42



[578] (E)-2-(5-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)уксусную кислоту получали, как описано в примере 15, за исключением того, что 1-(2-метокси-2-оксоэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии L вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-2-(5-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидрокси-пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-

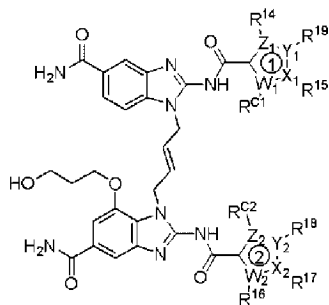
2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты, соединения 42 (20 мг, 40% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,94 (с, 2H), 7,60 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 7,26 (с, 4H), 6,51 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 5,80 (с, 2H), 4,87 (д, $J=9,7$ Гц, 4H), 4,49 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,38 (с, 2H), 2,07 (с, 6H), 1,63 (с, 2H), 1,23 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_{12}\text{O}_9$ (M+H): рассчитанная 811,32, обнаруженная: 811,30.

Пример 22. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 43



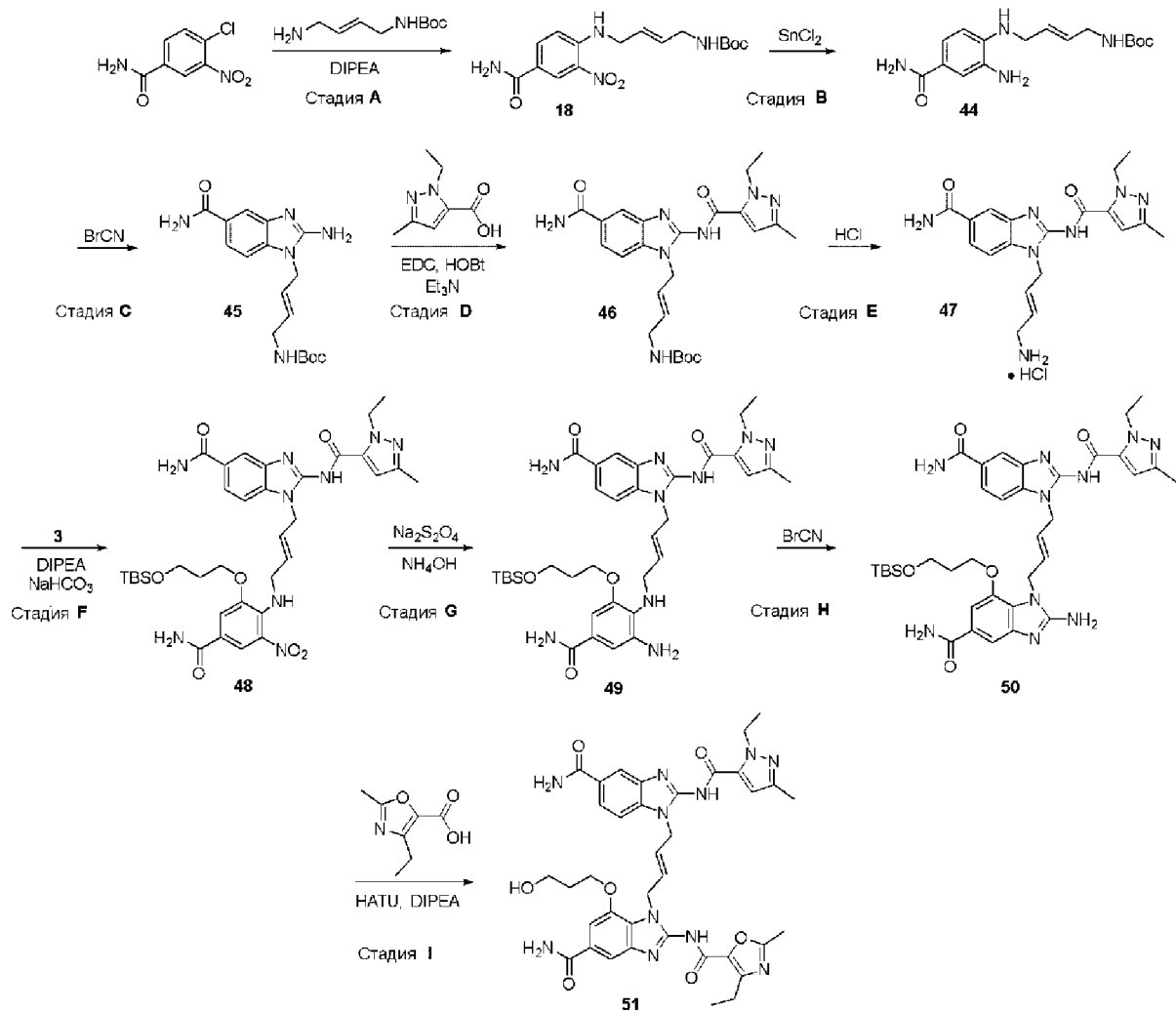
[579] (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 15, за исключением того, что 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии G вместо 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты, и 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии L вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты, получая в результате (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 43 (25 мг, 16% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,94 (с, 2H), 7,65-7,56 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 4H), 6,46 (с, 1H), 5,77 (д, $J=3,4$ Гц, 2H), 4,86 (д, $J=16,8$ Гц, 4H), 4,47 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,02 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,76 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,61 (с, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,66 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,23 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,96 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_{11}\text{O}_8$ (M+H): рассчитанная 782,33, обнаруженная: 782,30.

Общая методика синтеза варианта IV соединения.

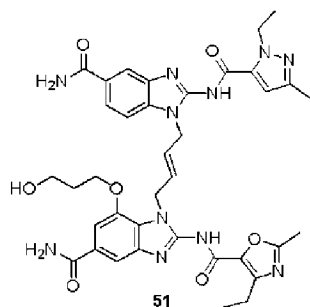


Вариант IV

Схема 4. На следующей схеме представлен пример синтеза (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид. Аналогичная методика может быть в целом использована для синтеза варианта IV соединения. Как показано ниже, гетероциклические структуры (кольца 1 и 2) могут быть введены путем использования соответствующих карбоновых кислот на стадии D и стадии I, соответственно.



Пример 23. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 51



[580] Стадию А проводили, как описано в примере 9.

[581] Стадия В. К перемешиваемому раствору третбутил (Е)-(4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 18 (полученного, как описано в примере 9, 3,50 г, 10,0 ммоль) в DMF (60 мл) в атмосфере азота добавляли SnCl₂ (15,15 г, 80,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем гасили водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением третбутил (Е)-(4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 44 (3 г, 94% выход) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,95 (с, 1H), 7,08 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,95 (т, J=5,9 Гц, 1H), 6,35 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,61 (тд, J=3,6, 2,3 Гц, 2H), 3,73 (д, J=5,0 Гц, 2H), 3,54 (т, J=4,8 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H). ESI-MS: C₁₆H₂₅N₄O₃ (M+H): рассчитанная 321,18, обнаруженная: 321,10.

[582] Стадия С. К перемешиваемому раствору третбутил (Е)-(4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 44 (3,0 г, 9,37 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляли бромистый циан (1,49 г, 14,05 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением третбутил (Е)-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 45 (2,50 г, 77% выход) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82-7,74 (м, 1H), 7,70 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,08-6,94 (м, 2H), 6,66 (с, 2H), 5,57 (т, J=2,8 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,50 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H). ESI-MS: C₁₇H₂₄N₅O₃ (M+H): рассчитанная 346,18, обнаруженная: 346,15.

[583] Стадия D. К перемешиваемому раствору 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (1,67 г, 10,86 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли EDC·HCl (3,75 г, 19,56 ммоль) и HOBT (2,94 г, 21,73 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли третбутил (Е)-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамат, соединение 45 (2,50 г, 7,24 ммоль), растворенное в DMF (5 мл), после чего быстро добавляли Et₃N (5,05 мл, 36,21 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Очистка на силикагеле (DCM:MeOH 20:1 по объему) давала третбутил (Е)-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамат, соединение 46 (2,50 г, 71% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,80 (с, 1H), 7,99-7,88 (м, 2H), 7,74 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,91 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,71-5,59 (м, 2H), 4,78 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,57 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,47 (т, J=5,2 Гц, 2H),

2,13 (с, 3H), 1,29 (д, J=13,2 Гц, 12H). ESI-MS: C₂₄H₃₂N₇O₄ (M+H): рассчитанная 482,24, обнаруженная: 482,30.

[584] Стадия Е. К перемешиваемому раствору третбутил (Е)-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 46 (2,0 г, 4,16 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 20 мл, 80 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали под вакуумом с получением (Е)-1-(4-аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид-HCl, соединения 47 (1,70 г, 98%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04-7,92 (м, 4H), 7,81 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,01 (дт, J=15,6, 5,6 Гц, 1H), 5,71 (дт, J=15,6, 6,2 Гц, 1H), 4,91 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,61 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,43 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H). ESI-MS: C₁₉H₂₄N₇O₂ (M+H): рассчитанная 382,19, обнаруженная: 382,20.

[585] Стадия F. К перемешиваемому раствору 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамида, соединения 3 (полученного, как описано в примере 1, 1 г, 2,58 ммоль) в 1-бутаноле (10 мл) добавляли (Е)-1-(4-аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид-HCl, соединение 47 (1,18 г, 2,83 ммоль), DIPEA (1,80 мл, 10,31 ммоль) и NaHCO₃ (432 мг, 5,15 ммоль). Смесь нагревали до 120°C при повышенном давлении в течение 16 часов, затем охлаждали до 0°C, получая в результате красный осадок. Твердое вещество фильтровали и промывали холодным бутанолом (10 мл) и водой (40 мл) с получением (Е)-1-(4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитро-фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида, соединения 48 (600 мг, 32% выход) в виде красного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,78 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,02-7,89 (м, 3H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,46 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 3H), 6,57 (с, 1H), 5,72 (кв, J=4,4 Гц, 2H), 4,76 (д, J=3,8 Гц, 2H), 4,54 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,09 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,97 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,59 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,77 (п, J=6,1 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,74 (с, 9H), -0,11 (с, 6H). ESI-MS: C₃₅H₄₈N₉O₇Si (M+H): рассчитанная 734,34, обнаруженная: 734,40.

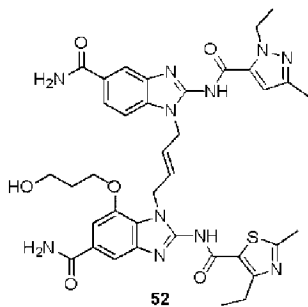
[586] Стадия G. К перемешиваемому раствору (Е)-1-(4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитро-фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида, соединения 48 (600 мг, 0,82 ммоль) в метаноле (15 мл) при 0°C добавляли Na₂S₂O₄ (1,42 г, 8,18 ммоль) в воде (7 мл), затем NH₃ (25% по объему в воде, 1,4 мл, 20,45 ммоль). Смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 минут, затем разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением (Е)-1-(4-((2-амино-6-(3-((третбутилдиметилсилил)-окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)-бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-

карбоксамид, соединения 49 (400 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,82 (с, 1H), 8,02-7,91 (м, 2H), 7,80-7,72 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,33 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,83 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,91-5,80 (м, 1H), 5,80-5,69 (м, 1H), 4,80 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,69-4,52 (м, 4H), 3,91 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,68-3,52 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 1,76 (п, $J=6,1$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,78 (с, 9H), -0,06 (с, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_9\text{O}_5\text{Si}$ (M+H): рассчитанная 704,36, обнаруженная: 704,40.

[587] Стадия Н. К перемешиваемому раствору (E)-1-(4-((2-амино-6-(3-(третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 49 (400 мг, 0,57 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли бромистый циан (241 мг, 2,27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали под вакуумом с получением (E)-2-амино-7-(3-(третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 50 (400 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,85 (с, 1H), 8,57 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,98 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 7,74 (дд, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,48-7,37 (м, 5H), 6,54 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,92 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 5,86-5,77 (м, 1H), 4,84 (дд, $J=11,7, 5,4$ Гц, 4H), 4,58-4,50 (м, 2H), 4,11 (кв, $J=6,3, 5,0$ Гц, 2H), 3,62 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,14 (д, $J=2,2$ Гц, 3H), 1,77 (п, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,81 (с, 9H). ESI-MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_{10}\text{O}_5\text{Si}$ (M+H): рассчитанная 729,36, обнаруженная: 729,40.

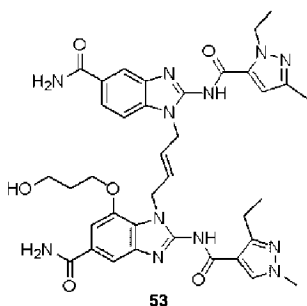
[588] Стадия I. К перемешиваемому раствору (E)-2-амино-7-(3-(третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 50 (150 мг, 0,21 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновую кислоту (48 мг, 0,31 ммоль), PyBOP (161 мг, 0,31 ммоль) и DIPEA (0,11 мл, 0,62 ммоль). Смесь нагревали при повышенном давлении до 120°C и перемешивали в течение 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток разбавляли водой, и полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой. Очистка на силикагеле (DCM:MeOH 4:1 по объему) давала (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 51 (13 мг, 8%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,01-7,91 (м, 3H), 7,70 (дд, $J=8,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,41 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,34 (с, 3H), 6,54 (с, 1H), 6,03-5,91 (м, 1H), 5,76-5,69 (м, 1H), 4,91 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,81 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,52 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,12 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,48 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,83 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,80-1,69 (м, 2H), 1,26 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,02 (тд, $J=7,5, 2,4$ Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_{11}\text{O}_7$ (M+H): рассчитанная 752,32, обнаруженная: 752,30.

Пример 24. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамид, соединение 52



[589] (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 23, за исключением того, что 4-этил-2-метилтиазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии I вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо-[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо-[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамид, соединения 52 (18 мг, 29% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (с, 3H), 8,54 (дд, $J=8,4, 1,7$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,24 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=4,3$ Гц, 3H), 7,37 (с, 1H), 6,89-6,54 (м, 2H), 5,68 (дд, $J=24,8, 5,7$ Гц, 4H), 5,36 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,33 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,93 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,61 (п, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,09 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,97 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_{11}\text{O}_6\text{S}$ (M+H): 768,30, обнаруженная: 768,20.

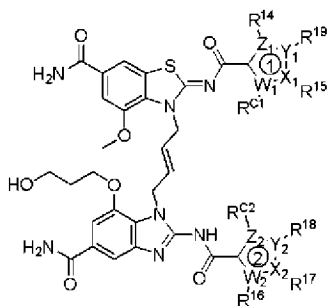
Пример 25. (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-(3-гидрокси-пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединение 53



[590] (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 23, за исключением того, что 3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту использовали на стадии I вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо-[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-7-

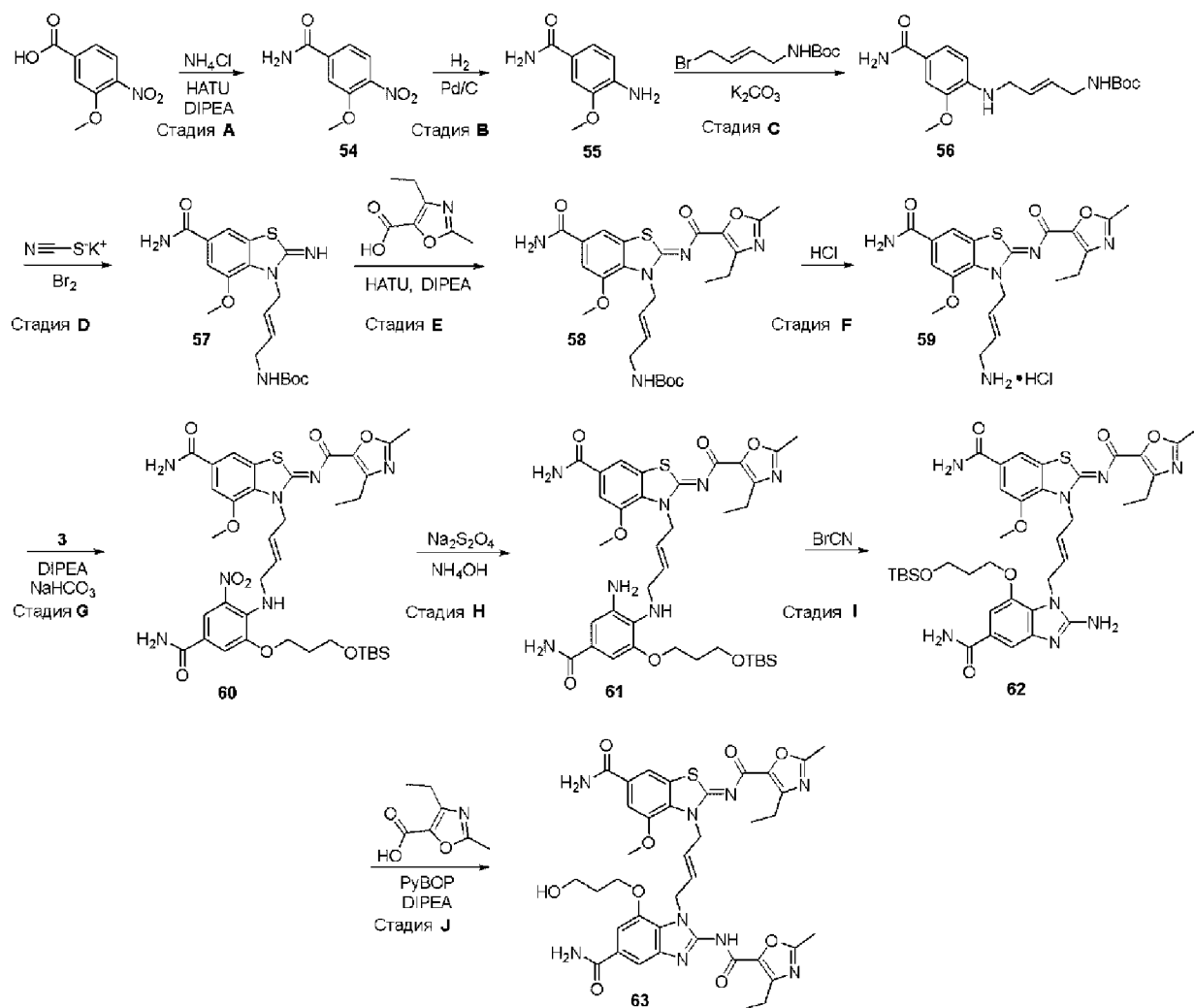
(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, соединения 53 (18 мг, 29% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,01-7,91 (м, 4H), 7,70 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,32 (с, 3H), 6,54 (с, 1H), 5,97 (дт, J=15,9, 5,5 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,94 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,81 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,51 (т, J=7,2 Гц, 2H), 4,11 (с, 5H), 3,48 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,84 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,74 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,12 (т, J=7,5 Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_{12}\text{O}_6$ (M+H): рассчитанная 751,34, обнаруженная: 751,25.

Общая методика синтеза варианта V соединения.

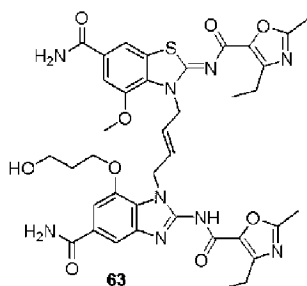


Вариант V

Схема 5. На следующей схеме представлен пример синтеза N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метил-оксазол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид. Аналогичная методика может быть в целом использована для синтеза варианта V соединения. Как показано ниже, гетероциклические структуры (кольца 1 и 2) могут быть введены путем использования соответствующих карбоновых кислот на стадии E и стадии J, соответственно.



Пример 26. N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 63



[591] Стадия А. К перемешиваемому раствору 3-метокси-4-нитробензойной кислоты (25,0 г, 126 ммоль) в DMF (250 мл) добавляли NH_4Cl (20,0 г, 378 ммоль), HATU (72,0 г, 190 ммоль) и DIPEA (66 мл, 378 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем разбавляли водой. Полученный осадок фильтровали с получением 3-метокси-4-нитробензамида, соединения 54 (22,8 г, 92% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,24 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,3$ Гц,

1H), 7,73 (д, J=19,9 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H). ESI-MS: C₈H₉N₂O₄ (M+H): рассчитанная 197,05, обнаруженная: 197,20.

[592] Стадия В. К перемешиваемому раствору 3-метокси-4-нитробензамида, соединения 54 (16,0 г, 81,6 ммоль) в метаноле (350 мл) добавляли 10% Pd/C (3,0 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 4 часов, затем фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом с получением 4-амино-3-метоксибензамида, соединения 55 (13,0 г, 96% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,59 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 6,59 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H). ESI-MS: C₈H₁₁N₂O₂ (M+H): рассчитанная 167,07, обнаруженная: 167,10.

[593] Стадия С. К перемешиваемому раствору 4-амино-3-метоксибензамида, соединения 55 (7,0 г, 42,2 ммоль) в DMF (35 мл) добавляли третбутил (Е)-(4-бромбут-2-ен-1-ил)карбамат (12,6 г, 50,6 ммоль) и K₂CO₃ (8,74 г, 63,3 ммоль). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 часов, затем разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Очистка на силикагеле (DCM:MeOH 10:1 по объему) давала третбутил (Е)-(4-((4-карбамоил-2-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамат, соединение 56 (6,0 г, 42% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61 (с, 1H), 7,37 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,32 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,99-6,87 (м, 2H), 6,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,60-5,45 (м, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,74 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,56-3,45 (м, 2H), 1,36 (с, 9H). ESI-MS: C₁₇H₂₆N₃O₄ (M+H): рассчитанная 336,18, обнаруженная: 336,20.

[594] Стадия D. К перемешиваемому раствору третбутил (Е)-(4-((4-карбамоил-2-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 56 (6,7 г, 20,0 ммоль) в уксусной кислоте (12 мл) добавляли KSCN (7,77 г, 80,0 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли по каплям Br₂ (1 мл, 20,0 ммоль), растворенный в уксусной кислоте (8 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили водой, и твердые вещества фильтровали. Величину pH фильтрата доводили до 9 водным раствором аммиака и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением третбутил (Е)-(4-(6-карбамоил-2-имино-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 57 (5,0 г, 63% выход) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,30 (д, J=12,6 Гц, 1H), 6,95 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,67-5,47 (м, 2H), 4,77 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,48 (т, J=5,3 Гц, 2H), 1,35 (д, J=7,5 Гц, 9H). ESI-MS: C₁₈H₂₅N₄O₄S (M+H): рассчитанная 393,15, обнаруженная: 393,50.

[595] Стадия E. К перемешиваемому раствору третбутил (Е)-(4-(6-карбамоил-2-имино-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 57 (2,0 г, 5,10 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновую кислоту (948 мг, 6,12 ммоль), NATU (2,91 г, 7,65 ммоль) и DIPEA (4,44 мл, 25,50 ммоль). Смесь

перемешивали в течение 16 часов, затем гасили водой. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой с получением третбутил ((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]-тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 58 (2,0 г, 74% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,08 (с, 1H), 7,97 (д, J=14,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,92 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,81-5,60 (м, 2H), 5,31 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,51 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,99 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,31 (с, 9H), 1,05-0,95 (м, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ (M+H): рассчитанная 530,20, обнаруженная: 530,30.

[596] Стадия F. Третбутил ((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамат, соединение 58 (2,0 г, 3,78 ммоль) перемешивали в HCl (4M в диоксане, 100 мл) в течение 6 часов. Смесь концентрировали под вакуумом с получением N-((Z)-3-((E)-4-аминобут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид-HCl, соединения 59 (2,0 г, 100% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,16 (с, 1H), 8,06 (с, 2H), 8,03 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,07 (дт, J=15,7, 5,7 Гц, 1H), 5,69 (дт, J=15,6, 6,3 Гц, 1H), 5,37 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,42 (п, J=6,0 Гц, 2H), 3,00 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,5 Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ (M+H): рассчитанная 430,15, обнаруженная: 430,25.

[597] Стадия G. К перемешиваемому раствору 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамида, соединения 3 (полученного, как описано в примере 1, 800 мг, 2,15 ммоль) в DMSO (2,5 мл) добавляли N-((Z)-3-((E)-4-аминобут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид-HCl, соединения 59 (1,2 г, 2,58 ммоль) и Et_3N (1,5 мл, 10,75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, затем гасили водой. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой с получением N-((Z)-3-((E)-4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамида, соединения 60 (800 мг, 47% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,13-8,05 (м, 2H), 8,02-7,93 (м, 2H), 7,67 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,57 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,51-7,42 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 5,80 (дт, J=15,7, 5,6 Гц, 1H), 5,67 (дт, J=15,6, 5,6 Гц, 1H), 5,27 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,12 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,96 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,61 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,90 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,78 (п, J=6,1 Гц, 2H), 1,13 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,78 (с, 9H), -0,07 (с, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_7\text{O}_9\text{SSi}$ (M+H): рассчитанная 782,29, обнаруженная: 782,30.

[598] Стадия H. К перемешиваемому раствору N-((Z)-3-((E)-4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-4-метоксибензо[d]-тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамида, соединения 60 (1,30 г, 1,66 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0°C добавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (5,79 г, 33,28 ммоль), растворенный в воде (7,5 мл), затем быстро добавляли водный раствор NH_4OH (6,0 мл, 41,58 ммоль). Смесь подогрели до комнатной

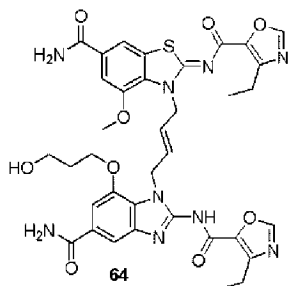
температуры и перемешивали в течение 4 часов, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Очистка на силикагеле (DCM:MeOH 9:1 по объему) давала N-((Z)-3-((E)-4-((2-амино-6-(3-((третбутил-диметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 61 (700 мг, 56% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (с, 1H), 7,98 (дд, J=5,5, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,5 Гц, 2H), 7,51-7,42 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 6,81 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,70 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,87-5,67 (м, 2H), 5,29 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,87 (кв, J=5,9, 4,4 Гц, 2H), 3,60 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,97 (п, J=7,7 Гц, 2H), 1,72 (п, J=6,2 Гц, 2H), 1,17 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,76 (д, J=12,7 Гц, 9H), -0,08 (с, 6H). ESI-MS: C₃₆H₅₀N₇O₇SSi (M+H): рассчитанная 752,32, обнаруженная: 752,15.

[599] Стадия I. К перемешиваемому раствору N-((Z)-3-((E)-4-((2-амино-6-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 61 (70 мг, 0,09 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли бромистый циан (19 мг, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали под вакуумом. Остаток растирали в пентане и фильтровали с получением N-((Z)-3-((E)-4-(2-амино-7-(3-((третбутилдиметил-силил)окси)пропокси)-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 62 (70 мг, 88% выход) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (с, 2H), 8,05 (д, J=12,4 Гц, 2H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,46 (т, J=19,2 Гц, 3H), 7,34 (с, 1H), 5,88 (дт, J=15,8, 5,5 Гц, 1H), 5,78-5,69 (м, 1H), 5,29 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,84 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,05 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,60 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,80 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,72 (п, J=6,3 Гц, 2H), 1,04 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,80 (с, 9H), -0,11 (с, 6H). ESI-MS: C₃₇H₄₉N₈O₇SSi (M+H): рассчитанная 777,31, обнаруженная: 777,30.

[600] Стадия J. К перемешиваемому раствору N-((Z)-3-((E)-4-(2-амино-7-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 62 (220 мг, 0,26 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновую кислоту (59 мг, 0,38 ммоль), PyBOP (199 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (0,22 мл, 1,28 ммоль). Смесь перемешивали при 125°C в течение 16 часов, затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растирали в холодной воде и фильтровали. Твердое вещество очищали методом HPLC (ACN:H₂O) с получением N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-метокси-бензо[d]-тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 63 (130 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,31 (с, 2H), 5,82 (д, J=4,0 Гц, 2H), 5,28 (с, 2H),

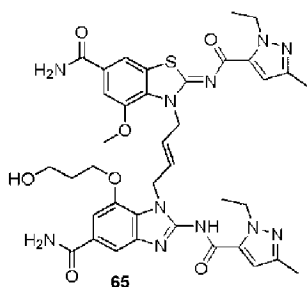
4,90 (с, 2H), 4,06 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,45 (кв, J=5,8 Гц, 2H), 2,85-2,73 (м, 4H), 1,71 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,00 (т, J=7,5 Гц, 6H). ESI-MS: C₃₈H₄₂N₉O₉S (M+H): рассчитанная 800,27, обнаруженная: 800,20.

Пример 27. N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этилоксазол-5-карбонил)-имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этилоксазол-5-карбоксамид, соединение 64



[601] N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-оксазол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 26, за исключением того, что 4-этилоксазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадиях E и J вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты. Стадия J давала в результате N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этилоксазол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этилоксазол-5-карбоксамид, соединение 64 (18 мг, 29% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,59 (д, J=31,1 Гц, 2H), 7,32 (с, 2H), 6,53 (с, 1H), 5,82 (д, J=3,0 Гц, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,06 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,43 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,85 (дт, J=10,0, 5,0 Гц, 4H), 1,69 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,02 (т, J=7,5 Гц, 6H). ESI-MS: C₃₆H₃₈N₉O₉S (M+H): рассчитанная 772,24, обнаруженная: 772,20.

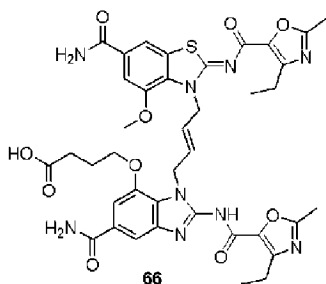
Пример 28. (Z)-3-((E)-4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метокси-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-карбоксамид, соединение 65



[602] (Z)-3-((E)-4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-

пиразол-5-карбонил)имино)-4-метокси-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-карбоксамид получали, как описано в примере 26, за исключением того, что 4-этилоксазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадиях Е и J вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты. Стадия J давала в результате (Z)-3-((E)-4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метокси-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-карбоксамид, соединение 65 (30 мг, 29% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,5 Гц, 2H), 7,66-7,47 (м, 3H), 7,38-7,27 (м, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,87 (кв, J=4,5 Гц, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,93 (с, 2H), 4,59-4,50 (м, 4H), 4,04 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,46-3,41 (м, 2H), 2,09 (д, J=3,7 Гц, 6H), 1,67 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,27 (дт, J=7,1, 3,5 Гц, 6H). ESI-MS: C₃₈H₄₄N₁₁O₇S (M+H): рассчитанная 798,31, обнаруженная: 798,20.

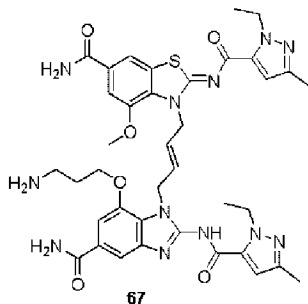
Пример 29. 4-((5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановая кислота, соединение 66



[603] 4-((5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановую кислоту получали, как описано в примере 26, за исключением того, что метил 4-(5-карбамоил-2-хлор-3-нитрофенокси)бутаноат использовали на стадии G вместо 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитро-бензамида, соединения 3. Гидролиз метилового эфира 4-((5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановой кислоты, соединения 66 проводили, как описано в примере 11 с получением 4-((5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-метокси-бензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановой кислоты, соединения 66 (120 мг, 76% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,70 (с, 1H), 12,16 (с, 1H), 8,00 (д, J=34,0 Гц, 3H), 7,63 (с, 1H), 7,51 (д, J=18,6 Гц, 2H), 7,31 (д, J=15,5 Гц, 2H), 5,81 (кв, J=17,4, 16,6 Гц, 2H), 5,27 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 3,99 (д, J=6,8 Гц,

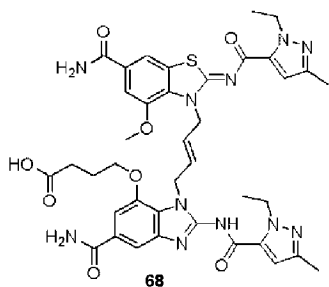
2H), 3,79 (с, 3H), 2,77 (кв, J=7,6 Гц, 4H), 2,29 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,90-1,74 (м, 2H), 1,12-0,85 (м, 6H). ESI-MS: C₃₉H₄₂N₉O₁₀S (M+H): рассчитанная 828,27, обнаруженная: 828,20.

Пример 30. (Z)-3-((E)-4-(7-(3-аминопропокси)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)-имино)-4-метокси-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-карбоксамид, соединение 67



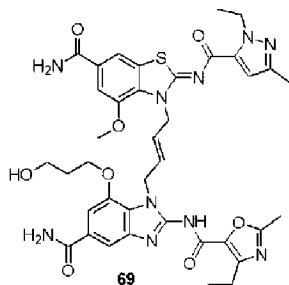
[604] (Z)-3-((E)-4-(7-(3-аминопропокси)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)-имино)-4-метокси-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-карбоксамид получали, как описано в примере 26, за исключением того, что третбутил (3-(5-карбамоил-2-хлор-3-нитрофенокси)пропил)карбамат использовали на стадии G вместо 3-(3-((третбутилдиметилсилил)-окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамида, соединения 3, и 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту использовали на стадиях E и J вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты. Удаление Вос-группы из вос-защищенного соединения 67 проводили, как описано в примере 10 с получением (Z)-3-((E)-4-(7-(3-аминопропокси)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)-имино)-4-метокси-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-карбоксамид, соединения 67 (30 мг, 88% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,94 (д, J=1,4 Гц, 2H), 7,64 (с, 2H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,37-7,27 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 5,87-5,72 (м, 1H), 5,27 (д, J=4,5 Гц, 2H), 4,89 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,47 (кв, J=7,0 Гц, 4H), 4,02 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,83 (кв, J=6,5 Гц, 2H), 1,81 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,26-1,21 (м, 6H). ESI-MS: C₃₈H₄₅N₁₂O₆S (M+H): рассчитанная 797,32, обнаруженная: 797,30.

Пример 31. 4-((5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]-тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановая кислота, соединение 68



[605] 4-((5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановую кислоту получали, как описано в примере 26, за исключением того, что метил 4-(5-карбамоил-2-хлор-3-нитрофенокси)бутаноат использовали на стадии G вместо 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропоксид)-4-хлор-5-нитробензамида, соединения 3, и 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту использовали на стадиях E и J вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты. Гидролиз метилового эфира соединения 68 проводили, как описано в примере 11 с получением 4-((5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановой кислоты, соединения 68 (70 мг, 49% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,06 (с, 1H), 7,96 (д, J=5,1 Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,31 (д, J=14,1 Гц, 2H), 6,60 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,87 (тдд, J=15,7, 10,2, 5,2 Гц, 2H), 5,31 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,93 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,50 (дд, J=7,4, 4,9 Гц, 4H), 3,98 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,26 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,09 (д, J=2,8 Гц, 6H), 1,79 (п, J=7,0 Гц, 2H), 1,26 (кв, J=6,7 Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_{11}\text{O}_8\text{S}$ (M+H): рассчитанная 826,30, обнаруженная: 826,30.

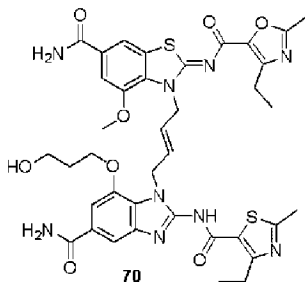
Пример 32. N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропоксид)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 69



[606] N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропоксид)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 26, за исключением того, что 1-этил-3-метил-1H-

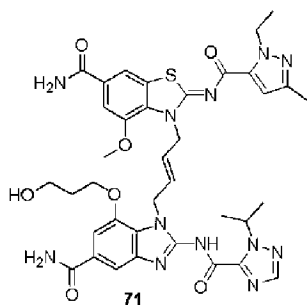
пиразол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии E вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты. Стадия J давала в результате N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 69 (30 мг, 26% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04 (с, 1H), 7,94 (д, $J=1,5$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 5,91-5,74 (м, 2H), 5,27 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,47 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,02 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,41 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,76 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,67 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,24 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,96 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}$ (M+H): рассчитанная 799,29, обнаруженная: 799,30.

Пример 33. N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 70



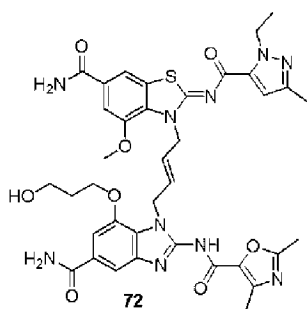
[607] N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 26, за исключением того, что 4-этил-2-метилтиазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии J вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилтиазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-бут-2-ен-1-ил)-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 70 (20 мг, 19% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,02 (с, 1H), 7,93 (кв, $J=5,6, 3,8$ Гц, 2H), 7,53 (дд, $J=22,5, 1,4$ Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,29 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 5,91-5,76 (м, 2H), 5,25 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,83 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,06 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,03 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,74 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,71 (кв, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,09 (д, $J=7,6$ Гц, 3H), 0,96 (д, $J=7,5$ Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_2$ (M+H): рассчитанная 816,25, обнаруженная: 816,20.

Пример 34. (Z)-3-((E)-4-(5-карбамоил-7-(3-гидрокси-пропокси)-2-(1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метокси-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-карбоксамид, соединение 71



[608] (Z)-3-((E)-4-(5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-2-(1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метокси-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-карбоксамид получали, как описано в примере 26, за исключением того, что 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии E, и 1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии J вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (Z)-3-((E)-4-(5-карбамоил-7-(3-гидрокси-пропокси)-2-(1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метокси-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-карбоксамид, соединения 71 (25 мг, 23% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12-7,89 (м, 4H), 7,68 (с, 1H), 7,56-7,46 (м, 2H), 7,35 (д, $J=12,6$ Гц, 2H), 6,59 (с, 1H), 5,84 (кв, $J=16,0$ Гц, 2H), 5,64 (с, 1H), 5,30 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,49 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,02 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,65 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,34 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 1,28-1,22 (м, 5H). ESI-MS: $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_{12}\text{O}_7\text{S}$ (M+H): рассчитанная 799,30, обнаруженная: 799,30.

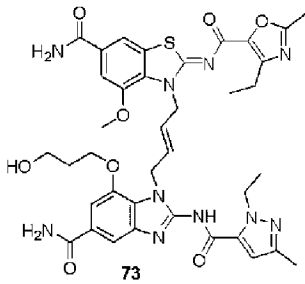
Пример 35. N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]-тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо-[d]имидазол-2-ил)-2,4-диметилоксазол-5-карбоксамид, соединение 72



[609] N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-2,4-диметилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 26, за исключением того, что 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии E, и 2,4-диметилоксазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии J вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((1-этил-3-

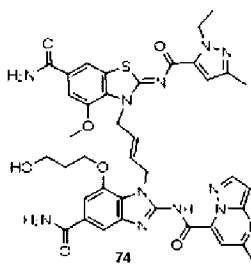
метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2Н)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,4-диметилноксазол-5-карбоксамид, соединения 72 (30 мг, 26% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04 (с, 1Н), 7,94 (д, $J=1,6$ Гц, 2Н), 7,60 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 7,50 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 7,28 (д, $J=4,5$ Гц, 2Н), 6,57 (с, 1Н), 5,90-5,75 (м, 2Н), 5,27 (д, $J=4,5$ Гц, 2Н), 4,88 (с, 2Н), 4,47 (т, $J=7,0$ Гц, 2Н), 4,02 (с, 2Н), 3,40 (т, $J=6,1$ Гц, 2Н), 2,34 (с, 3Н), 2,25 (с, 3Н), 2,07 (с, 3Н), 1,71-1,61 (м, 2Н), 1,24 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н). ESI-MS: $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}$ (M+H): рассчитанная 785,28, обнаруженная: 785,20.

Пример 36. N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3Н)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 73



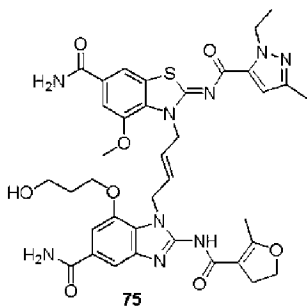
[610] N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3Н)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 26, за исключением того, что 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии J вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3Н)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 73 (29 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,02-7,95 (м, 2Н), 7,62 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 7,57-7,49 (м, 2Н), 7,37-7,30 (м, 2Н), 6,48 (с, 1Н), 5,83 (тд, $J=3,9, 2,5$ Гц, 2Н), 5,28 (д, $J=3,5$ Гц, 2Н), 4,92 (д, $J=3,5$ Гц, 2Н), 4,54-4,50 (м, 2Н), 4,05 (т, $J=6,4$ Гц, 2Н), 3,79 (с, 3Н), 3,42 (т, $J=6,0$ Гц, 2Н), 2,78 (кв, $J=7,5$ Гц, 2Н), 2,41 (с, 3Н), 2,10 (с, 3Н), 1,67 (п, $J=6,3$ Гц, 2Н), 1,26 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н), 1,00 (т, $J=7,5$ Гц, 3Н). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}$ (M+H): рассчитанная 799,29, обнаруженная: 799,30.

Пример 37. N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-(5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-2-(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4-метокси-бензо[d]тиазол-2(3Н)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 74



[611] N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-(5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-2-(5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4-метокси-бензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 26, за исключением того, что 5-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-карбоновую кислоту использовали на стадии J вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-(5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-2-(5-метилпиразоло[1,5-а]-пиримидин-7-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-4-метоксибензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид, соединения 74 (40 мг, 47% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,03 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,60-6,50 (м, 2H), 5,79 (д, J=3,4 Гц, 2H), 5,24 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,42 (д, J=7,4 Гц, 2H), 3,97 (д, J=7,6 Гц, 3H), 3,36 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,70-1,57 (м, 2H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 5H). ESI-MS: $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_{11}\text{O}_8\text{S}$ (M+H): рассчитанная 822,27, обнаруженная: 822,25.

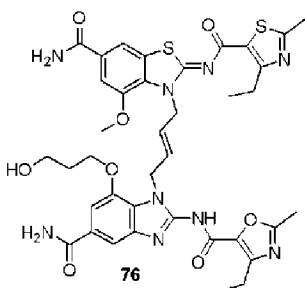
Пример 38. (Z)-3-((E)-4-(5-карбамоил-7-(3-гидрокси-пропокси)-2-(2-метил-4,5-дигидрофуран-3-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)-имино)-4-метокси-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-карбоксамид, соединение 75



[612] (Z)-3-((E)-4-(5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-2-(2-метил-4,5-дигидрофуран-3-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)-имино)-4-метокси-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-карбоксамид получали, как описано в примере 26, за исключением того, что 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии E, и 2-метил-4,5-дигидрофуран-3-карбоновую кислоту использовали на стадии J вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (Z)-3-((E)-4-(5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-2-(2-метил-4,5-дигидрофуран-3-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-

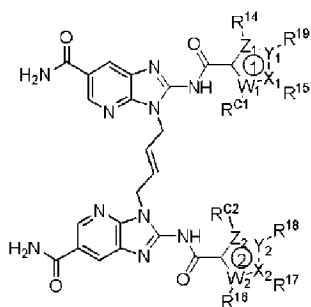
1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)-имино)-4-метокси-2,3-дигидробензо[d]тиазол-6-карбоксамид, соединения 75 (15 мг, 18% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,62 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=3,5, 1,5 Гц, 2H), 6,56 (с, 1H), 5,93-5,74 (м, 2H), 5,30 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,98 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,48 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,02 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,50 (с, 2H), 3,40 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,72 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,65 (п, J=6,3 Гц, 2H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}$ (M+H): рассчитанная 772,28, обнаруженная: 772,30.

Пример 39. N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилтиазол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 76



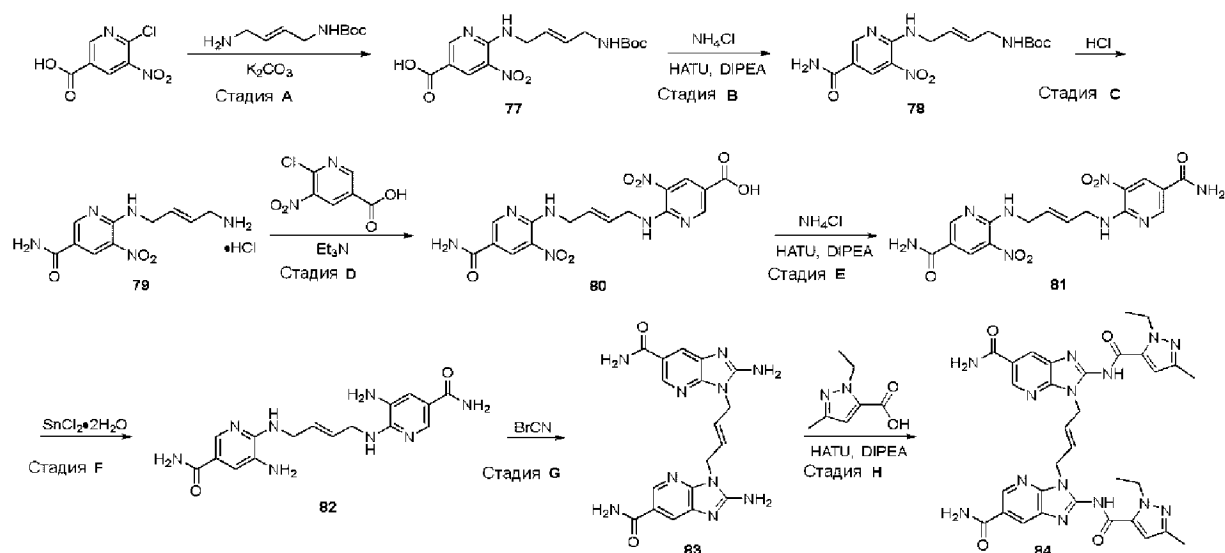
[613] N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилтиазол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 26, за исключением того, что 4-этил-2-метилтиазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии E вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты. Стадия J в результате давала N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метил-тиазол-5-карбонил)имино)-4-метоксибензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 76 (35 мг, 18% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,04 (с, 1H), 7,95-7,91 (м, 2H), 7,59 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 5,92 (дт, J=15,7, 5,4 Гц, 1H), 5,85-5,74 (м, 1H), 5,20 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,87 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,01 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,03 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,76 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,68 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,11 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,96 (т, J=7,5 Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_2$ (M+H): рассчитанная 816,25, обнаруженная: 816,20.

Общая методика синтеза варианта VI соединения, где $Z_1=Z_2$; $Y_1=Y_2$; $X_1=X_2$; $W_1=W_2$; $R^{14}=R^{C2}$; $R^{19}=R^{18}$; $R^{15}=R^{17}$ и $R^{C1}=R^{16}$.

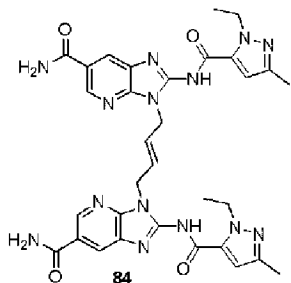


Вариант VI

Схема 6. На следующей схеме представлен пример синтеза (E)-3,3'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамидо). Аналогичная методика может быть в целом использована для синтеза варианта VI соединения. Как показано ниже, гетероциклические структуры (кольца 1 и 2) могут быть введены путем использования соответствующей карбоновой кислоты на стадии H.



Пример 40. (E)-3,3'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид), соединение 84



[614] Стадия А. К перемешиваемому раствору 6-хлор-5-нитроникотиновой кислоты (500 мг, 2,5 ммоль) и DMSO (10 мл) добавляли третбутил N-(4-аминобут-2-ен-1-ил)карбамат (600 мг, 2,7 ммоль) и K_2CO_3 (1,0 г, 7,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь охлаждали до $0^\circ C$, разбавляли в воде, нейтрализовывали до pH 7,0 1M раствором HCl и затем экстрагировали

с помощью EtOAc (2х, 100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ и концентрировали под вакуумом с получением (Е)-6-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитро-никотиновой кислоты, соединения 77 (700 мг, 80% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,18 (с, 1H), 8,97 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,86 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,93 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,60 (квт, J=15,5, 5,1 Гц, 2H), 4,20 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,50 (т, J=5,5 Гц, 2H), 1,33 (с, 9H). ESI-MS: C₁₅H₂₁N₄O₆ (M+H) рассчитанная 353,14, обнаруженная 353,20.

[615] Стадия В. К перемешиваемому раствору (Е)-6-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитро-никотиновой кислоты, соединения 77 (700 мг, 1,9 ммоль) и DMF (10 мл) в атмосфере N₂ добавляли NH₄Cl (530 мг, 9,9 ммоль) и NATU (1,0 г, 4,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли DIPEA (1,75 мл, 9,9 ммоль). Через 16 часов, реакцию останавливали с помощью ледяной воды (30 мл) и перемешивали в течение 1 часа, что приводило к образованию белого осадка. Твердое вещество фильтровали и сушили под вакуумом с получением третбутил (Е)-4-((5-карбамоил-3-нитро-пиридин-2-ил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 78 (440 мг, 63% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94-8,83 (м, 4H), 8,10 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,97 (д, J=6,4 Гц, 1H), 5,66 (дт, J=15,7, 5,1 Гц, 1H), 5,58 (дт, J=15,6, 5,0 Гц, 1H), 4,21 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,51 (кв, J=8,1, 6,8 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H). ESI-MS: C₁₅H₂₂N₅O₅ (M+H) рассчитанная 352,15, обнаруженная 352,15.

[616] Стадия С. Раствор третбутил (Е)-4-((5-карбамоил-3-нитропиридин-2-ил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 78 (2 г, 5,7 ммоль) в диоксане (10 мл) в атмосфере N₂ охлаждали до 0°C и добавляли HCl (4M в диоксане, 20 мл, 80 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Смесь концентрировали под вакуумом с получением (Е)-6-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитроникотинамид-HCl, соединения 79 (2 г, 100% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96-8,83 (м, 3H), 8,12 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,46 (с, 1H), 5,98-5,87 (м, 1H), 5,67-5,55 (м, 1H), 4,27-4,19 (м, 2H), 3,43-3,32 (м, 2H). ESI-MS: C₁₀H₁₄N₅O₃ (M+H) рассчитанная 252,10, обнаруженная 252,10.

[617] Стадия D. К перемешиваемому раствору (Е)-6-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитроникотинамид-HCl, соединения 79 (200 мг, 0,79 ммоль) и DMF (5 мл) добавляли 6-хлор-5-нитроникотинамид (194 мг, 0,956 ммоль) и Et₃N (0,22 мл, 1,58 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили ледяной водой и нейтрализовывали до pH 7,0 1M раствором HCl. Полученный осадок фильтровали и сушили с получением (Е)-6-((4-((5-карбамоил-3-нитропиридин-2-ил)амино)-бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитроникотиновой кислоты, соединения 80 (170 мг, 59% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,17 (с, 1H), 8,98 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,88-8,80 (м, 4H), 8,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 5,81-5,63 (м, 2H), 4,20 (дт, J=8,1, 3,7 Гц, 4H). ESI-MS: C₁₆H₁₆N₇O₇ (M+H): рассчитанная 418,10, обнаруженная: 418,00.

[618] Стадия Е. К перемешиваемому раствору (Е)-6-((4-((5-карбамоил-3-нитропиридин-2-ил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитроникотиновой кислоты, соединения 80 (170 мг, 0,41 ммоль) и DMF (5 мл) добавляли HATU (186 мг, 0,49 ммоль), DIPEA (0,15 мл, 0,81 ммоль) и хлорид аммония (40 мг, 0,81 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили ледяной водой. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением (Е)-6,6'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(азандиил))-бис(5-нитро-никотинамида), соединения 81 (150 мг, 88% выход) в виде темно-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,88 (ддд, $J=13,4, 10,1, 4,0$ Гц, 6H), 8,09 (с, 2H), 7,45 (с, 2H), 5,79 (т, $J=2,9$ Гц, 2H), 4,23 (д, $J=5,4$ Гц, 4H). ESI-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{O}_6$ (M+H): рассчитанная 417,12, обнаруженная: 417,10.

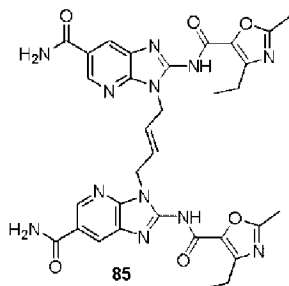
[619] Стадия F. К перемешиваемому раствору (Е)-6,6'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(азандиил))-бис(5-нитроникотинамида), соединения 81 (200 мг, 0,48 ммоль) в концентрированной HCl (20 мл) добавляли безводный SnCl₂ (546 мг, 2,88 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем охлаждали до 0°C и гасили путем доведения величины pH до 10 6M раствором NaOH. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением (Е)-6,6'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(азандиил))-бис(5-аминоникотин-амида), соединения 82 (120 мг, 70% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,23 (с, 6H), 5,84 (tt, $J=3,4, 1,5$ Гц, 2H), 3,48-3,37 (м, 4H). ESI-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_2$ (M+H): рассчитанная 357,17, обнаруженная: 357,52

[620] Стадия G. К перемешиваемому раствору (Е)-6,6'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(азандиил))-бис(5-аминоникотинамида), соединения 82 (60 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (7,5 мл) и DMSO (1,5 мл) в атмосфере N₂ добавляли бромистый циан (71 мг, 0,67 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток суспендировали в EtOAc (15 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Твердое вещество фильтровали, затем суспендировали в воде (30 мл) и перемешивали дополнительно еще 30 минут. Твердые вещества фильтровали и отбрасывали. Фильтрат подщелачивали водным раствором NaHCO₃, перемешивали в течение 10 минут, затем фильтровали и сушили с получением (Е)-3,3'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-амино-3H-имидазо-[4,5-b]пиридин-6-карбоксамида), соединения 83 (35 мг, 51% выход) в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,36 (д, $J=2,0$ Гц, 2H), 7,87 (с, 2H), 7,80 (д, $J=1,9$ Гц, 2H), 7,22 (с, 2H), 6,89 (д, $J=14,1$ Гц, 4H), 5,63 (д, $J=3,1$ Гц, 2H), 4,66-4,56 (м, 4H). ESI-MS: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_{10}\text{O}_2$ (M+H): рассчитанная 407,41, обнаруженная: 407,60.

[621] Стадия H. Смесь (Е)-3,3'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-амино-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамида), соединения 83 (50 мг, 0,12 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (57 мг, 0,37 ммоль), HATU (140 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (0,17 мл, 0,98 ммоль) и DMF (5 мл) при повышенном давлении нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 часов, затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток суспендировали в воде и перемешивали в течение 30 минут. Твердое вещество

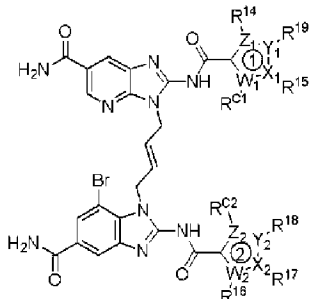
фильтровали и затем суспендировали в EtOH (3 мл), и перемешивали в течение 30 минут. Твердое вещество фильтровали и промывали с помощью EtOH (2 мл) с получением (E)-3,3'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид), соединения 84 (35 мг, 42% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,82 (с, 2H), 8,66 (д, $J=1,9$ Гц, 2H), 8,14-8,01 (м, 4H), 7,49 (с, 2H), 6,49 (с, 2H), 5,89 (т, $J=2,9$ Гц, 2H), 4,83-4,67 (м, 4H), 4,48 (кв, $J=7,1$ Гц, 4H), 2,06 (с, 6H), 1,23 (т, $J=7,1$ Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_{14}\text{O}_4$ (M+H): рассчитанная 679,29, обнаруженная: 679,20.

Пример 41. (E)-N, N'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(6-карбамоил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3,2-диил))бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид), соединение 85



[622] (E)-N, N'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(6-карбамоил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3,2-диил))бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид) получали, как описано в примере 40, за исключением того, что этил-2-метилоксазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии H вместо 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-N, N'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(6-карбамоил-3H-имидазо-[4,5-b]пиридин-3,2-диил))бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид), соединения 85 (12 мг, 16% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,82 (с, 2H), 8,66 (д, $J=1,9$ Гц, 2H), 8,10 (с, 2H), 7,49 (с, 2H), 6,49 (с, 2H), 5,89 (т, $J=2,9$ Гц, 2H), 4,78-4,68 (м, 4H), 4,48 (кв, $J=7,1$ Гц, 4H), 2,06 (с, 6H), 1,23 (т, $J=7,1$ Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_{12}\text{O}_6$ (M+H): рассчитанная 681,26, обнаруженная: 681,10.

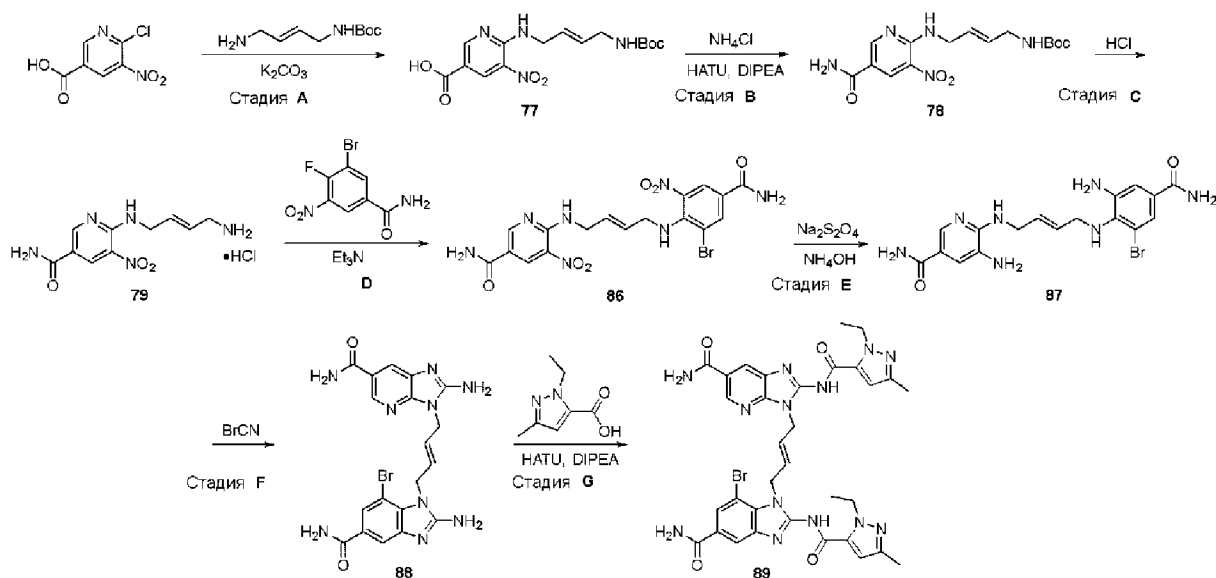
Общая методика синтеза варианта VII соединения, где $Z_1=Z_2$; $Y_1=Y_2$; $X_1=X_2$; $W_1=W_2$; $R^{14}=R^{C2}$; $R^{19}=R^{18}$; $R^{15}=R^{17}$ и $R^{C1}=R^{16}$.



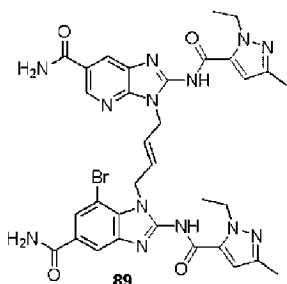
Вариант VII

Схема 7. На следующей схеме представлен пример синтеза (E)-3-(4-(7-бром-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-

б) пиридин-6-карбоксамид. Аналогичная методика может быть в целом использована для синтеза варианта VII соединения. Как показано ниже, гетероциклические структуры (кольца 1 и 2) могут быть введены путем использования соответствующей карбоновой кислоты на стадии G.



Пример 42. (E)-3-(4-(7-бром-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид, соединение 89



[623] Стадии А, В и С проводили, как описано в примере 40.

[624] Стадия D. К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-5-нитробензамида (700 мг, 2,7 ммоль) и DMF (20 мл) в атмосфере N₂ добавляли (E)-6-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитроникотин-амид-HCl, соединение 79 (полученное как описано в примере 40, 700 мг, 2,8 ммоль) и триэтиламин (1,85 мл, 18,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили холодной водой (200 мл) и перемешивали в течение 1 часа, что приводило к образованию желтого осадка. Твердое вещество фильтровали и промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением (E)-6-((4-((2-бром-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитроникотинамида, соединения 86 (1,2 г, 91% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83 (с, 2H), 8,76 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,24 (кв, J=2,2 Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,42 (д, J=7,7 Гц, 2H), 6,61 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,64 (дт, J=15,6, 5,5 Гц, 1H), 5,51 (дт, J=15,7, 6,0 Гц, 1H), 4,10 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,77 (т, J=5,9 Гц, 2H). ESI-MS: C₁₇H₁₇BrN₇O₆ (M+H) рассчитанная 495,26, обнаруженная 495,90.

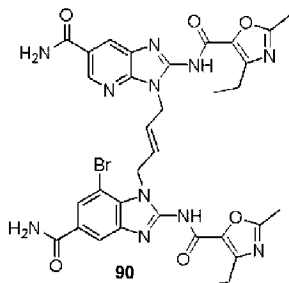
[625] Стадия Е. К перемешиваемому раствору (Е)-6-((4-((2-бром-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитроникотинамида, соединения 86 (1,2 г, 2,4 ммоль) и метанола (20 мл) в атмосфере N₂ при 0°С добавляли Na₂S₂O₄ (4,2 г, 24,0 ммоль), растворенный в воде (8 мл), затем быстро добавляли NH₄OH (3,6 мл, 212 ммоль). Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 минут, затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2x). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного (Е)-5-амино-6-((4-((2-амино-6-бром-4-карбамоил-фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)никотинамида, соединения 87 (260 мг, 25% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,94 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,12 (дд, J=12,8, 2,0 Гц, 3H), 6,88 (с, 1H), 6,16 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,77 (д, J=4,2 Гц, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,08-3,89 (м, 2H), 3,56 (д, J=7,0 Гц, 2H). ESI-MS: C₁₇H₂₁BrN₇O₂ (M+H) рассчитанная 435,30, обнаруженная 435,90.

[626] Стадия F. К перемешиваемому раствору (Е)-5-амино-6-((4-((2-амино-6-бром-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-амино)-никотинамида, соединения 87 (260 мг, 0,6 ммоль) и метанола (10 мл) в атмосфере N₂ добавляли бромистый циан (380 мг, 3,6 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, и полученный остаток перемешивали в водном растворе NaHCO₃ (10 мл) в течение 1 часа. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили с получением неочищенного (Е)-2-амино-3-(4-(2-амино-7-бром-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-3H-имидазо-[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид, соединения 88 (220 мг, 76% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,54 (дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J=20,1 Гц, 2H), 6,84 (с, 2H), 6,69 (с, 2H), 5,73-5,65 (м, 1H), 5,49 (дд, J=15,7, 5,6 Гц, 1H), 4,85 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,61 (д, J=5,6 Гц, 2H). ESI-MS: C₁₉H₁₉BrN₉O₂ (M-H) рассчитанная 483,32, обнаруженная 483,85.

[627] Стадия G. Смесь (Е)-2-амино-3-(4-(2-амино-7-бром-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-3H-имидазо-[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид, соединения 88 (130 мг, 0,26 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (124 мг, 0,8 ммоль), HATU (305 мг, 0,8 ммоль), DIPEA (0,29 мл, 2,2 ммоль) и DMF (5 мл) при повышенном давлении нагревали до 50°С и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (50 мл) и перемешивали в течение 30 минут, получая в результате коричневый осадок. Твердое вещество фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением (Е)-3-(4-(7-бром-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид, соединения 89 (25 мг, 13% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,94 (д, J=70,1 Гц, 2H), 8,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,93-7,88 (м, 1H), 7,48 (д, J=33,2 Гц, 2H), 6,53 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,06-5,88 (м, 1H), 5,76 (д, J=15,5 Гц, 1H), 5,09 (д,

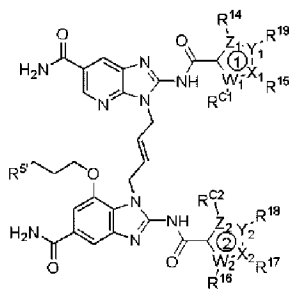
$J=5,1$ Гц, 2H), 4,78 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,50 (кв, $J=7,1$ Гц, 4H), 2,10 (д, $J=6,5$ Гц, 6H), 1,26 (тд, $J=7,1$, 2,5 Гц, 6H). ESI-MS: $C_{33}H_{35}BrN_{13}O_4$ (M+H) рассчитанная 757,20, обнаруженная 757,2.

Пример 43. (E)-N-(7-бром-5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид, соединение 90



[628] (E)-N-(7-бром-5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 42, за исключением того, что этил-2-метилоксазол-5-карбоновую кислоту (55 мг, 0,35 ммоль) использовали на стадии G вместо 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-N-(7-бром-5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 90 (3,0 мг, 2,1% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,69 (с, 1H), 8,18-7,90 (м, 6H), 7,50 (д, $J=32,9$ Гц, 2H), 5,90 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,75 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,17 (с, 6H), 1,25 (д, $J=9,6$ Гц, 4H), 0,98 (кв, $J=7,2$ Гц, 6H). ESI-MS: $C_{33}H_{33}BrN_{11}O_6$ (M+H): рассчитанная 758,17, обнаруженная: 758,10.

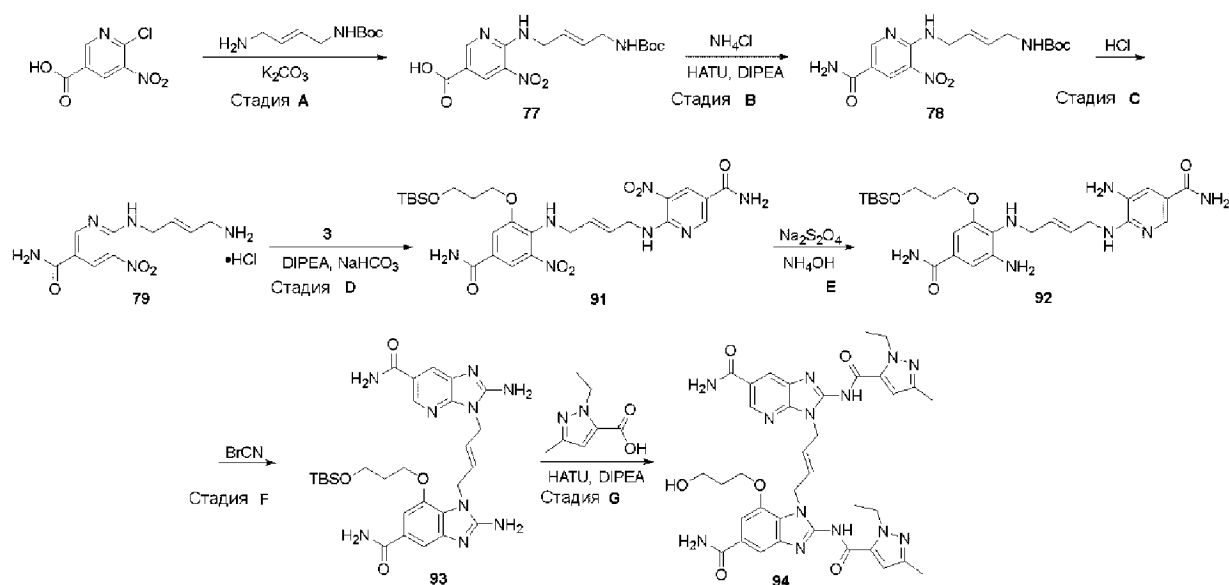
Общая методика синтеза варианта VIII соединения, где $Z_1=Z_2$; $Y_1=Y_2$; $X_1=X_2$; $W_1=W_2$; $R^{14}=R^{C2}$; $R^{19}=R^{18}$; $R^{15}=R^{17}$ и $R^{C1}=R^{16}$.



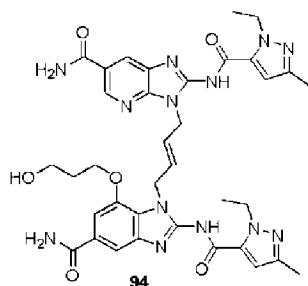
Вариант VIII

Схема 8. На следующей схеме представлен пример синтеза (E)-3-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]-пиридин-6-карбоксамид. Аналогичная методика может быть в целом использована для синтеза варианта VIII соединения. Как показано ниже,

гетероциклические структуры (кольца 1 и 2) могут быть введены путем использования соответствующей карбоновой кислоты на стадии G.



Пример 44. (E)-3-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамид, соединение 94



[629] Стадии А, В и С проводили, как описано в примере 40.

[630] Стадия D. К перемешиваемому раствору 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамида, соединения 3 (полученного, как описано в примере 1, 1,0 г, 2,67 ммоль) в 1-бутаноле (25 мл) добавляли NaHCO_3 (435 мг, 5,17 ммоль) и DIPEA (1,86 мл, 14,39 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем добавляли (E)-6-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитроникотинамид-HCl, соединение 79 (полученное, как описано в примере 42, 1,2 г, 4,78 ммоль), и смесь нагревали до 120°C при повышенном давлении и перемешивали в течение 16 часов, затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Очистка на силикагеле (DCM:MeOH 10:1 по объему) давала (E)-6-((4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)-пропокси)-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитроникотинамид, соединение 91 (600 мг, 37% выход) в виде красного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (с, 2H), 8,86-8,81 (м, 1H), 8,16 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,71 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,79-5,64 (м, 2H), 4,19 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,14 (д,

$J=5,3$ Гц, 2H), 4,09 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,72 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,92 (п, $J=6,2$ Гц, 2H), 0,82 (с, 9H), -0,01 (с, 6H). ESI-MS: $C_{26}H_{38}N_7O_8Si$ (M+H): рассчитанная 604,25, обнаруженная: 604,10.

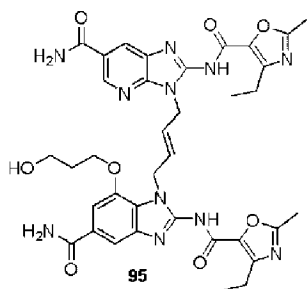
[631] Стадия Е. К перемешиваемому раствору (Е)-6-((4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитро-фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитроникотинамида, соединения 91 (600 мг, 0,99 ммоль) в метаноле (10 мл) при 0°C добавляли $Na_2S_2O_4$ (1,73 г, 9,93 ммоль), растворенный в воде (5 мл), затем добавляли водный раствор аммиака (25% по объему, 2,1 мл, 123,5 ммоль). Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 минут, затем разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc (2х). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением (Е)-5-амино-6-((4-((2-амино-6-(3-((третбутилдиметил-силил)окси)пропокси)-4-карбамоил-фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-амино)никотинамида, соединения 92 (380 мг, 70% выход) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,15 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,99-6,74 (м, 5H), 5,74 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,00 (д, $J=3,9$ Гц, 2H), 3,75 (кв, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,55 (с, 2H), 1,94-1,82 (м, 2H), 0,85 (д, $J=3,7$ Гц, 9H), 0,01 (с, 6H). ESI-MS: $C_{26}H_{42}N_7O_4Si$ (M+H): рассчитанная 544,30, обнаруженная: 544,30.

[632] Стадия F. К перемешиваемому раствору (Е)-5-амино-6-((4-((2-амино-6-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)никотинамида, соединения 92 (380 мг, 0,70 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли бромистый циан (444 мг, 4,19 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали под вакуумом и полученный остаток растирали в водном растворе $NaHCO_3$ и фильтровали с получением (Е)-2-амино-3-(4-(2-амино-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-карбамоил-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-карбоксамида, соединения 93 (200 мг, 48% выход) в виде коричневого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,39 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,97-7,71 (м, 4H), 7,39 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,15-7,04 (м, 3H), 6,89 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 5,70 (дт, $J=14,6, 5,2$ Гц, 2H), 4,74 (д, $J=4,9$ Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,05 (кв, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,50 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 1,77 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 0,84 (д, $J=7,8$ Гц, 9H). ESI-MS: $C_{28}H_{40}N_9O_4Si$ (M+H): рассчитанная 594,29, обнаруженная: 594,30.

[633] Стадия G. К перемешиваемому раствору (Е)-2-амино-3-(4-(2-амино-7-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-3H-имидазо-[4,5-b]пиридин-6-карбоксамида, соединения 93 (320 мг, 0,44 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (81 мг, 0,53 ммоль), NATU (250 мг, 0,66 ммоль) и DIPEA (0,24 мл, 1,83 ммоль). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 16 часов, затем концентрировали под вакуумом. Соли удаляли путем растирания в воде, затем проводили очистку методом HPLC (1% по объему TFA в ACN:H₂O:THF) с получением (Е)-3-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидрокси-пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-

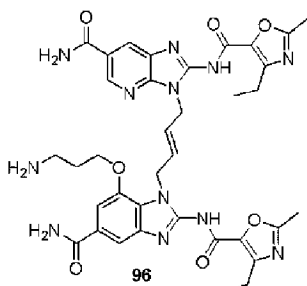
этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-карбоксамид, соединения 94 (90 мг, 27% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,74-8,67 (м, 1H), 8,12 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,32 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,52 (д, $J=12,9$ Гц, 2H), 5,97-5,79 (м, 2H), 4,92 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,78 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,50 (г, $J=7,1$ Гц, 4H), 4,11 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,46 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,10 (с, 6H), 1,75 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,26 (тд, $J=7,1, 2,2$ Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_{13}\text{O}_6$ (M+H): рассчитанная 752,33, обнаруженная: 752,30.

Пример 45. (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 95



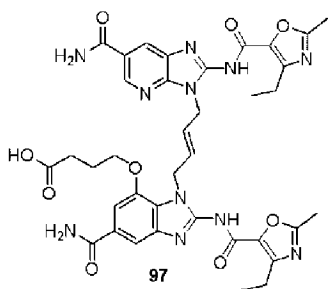
[634] (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 44, за исключением того, что этил-2-метилоксазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии G вместо 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты с получением (E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3Н-имидазо-[4,5-*b*]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид, соединения 95 (30 мг, 15% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,69 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,17-8,09 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,32 (с, 2H), 5,90-5,77 (м, 2H), 4,89 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,75 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 4,12 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,79 (п, $J=7,5$ Гц, 4H), 2,40 (д, $J=3,7$ Гц, 6H), 1,75 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 0,98 (тд, $J=7,6, 3,0$ Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_{11}\text{O}_8$ (M+H): рассчитанная 754,30, обнаруженная: 754,25.

Пример 46. (E)-N-(7-(3-аминопропокси)-5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3Н-имидазо-[4,5-*b*]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 96



[635] (E)-N-(7-(3-аминопропокси)-5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3Н-имидазо-[4,5-b]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид получали, как описано в примере 44, за исключением того, что третбутил (3-бромпропил)карбамат использовали для синтеза 3-(3-((третбутил-диметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамида, соединения 3, и этил-2-метилоксазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии G вместо 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты. Удаление Вос-группы из вос-защищенного (E)-N-(7-(3-аминопропокси)-5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 96 проводили, как описано в примере 10 с получением (E)-N-(7-(3-аминопропокси)-5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3Н-имидазо-[4,5-b]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 96 (16 мг, 69% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,69 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,13-8,10 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,72 (с, 2H), 7,64 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,34 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,93-5,85 (м, 1H), 5,73 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,90 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,75 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,17 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,95 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,77 (кв, J=7,3 Гц, 4H), 2,40 (д, J=8,3 Гц, 6H), 1,97 (т, J=7,0 Гц, 2H), 0,95 (дт, J=9,6, 7,6 Гц, 6H). ESI-MS: C₃₆H₄₁N₁₂O₇ (M+H): рассчитанная 753,31, обнаруженная: 753,30.

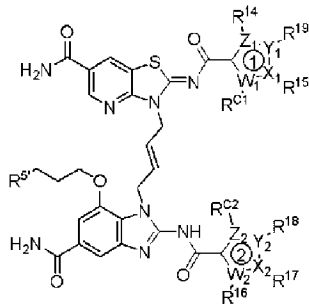
Пример 47. (E)-4-((5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановая кислота, соединение 97



[636] (E)-4-((5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]-имидазол-7-ил)окси)бутановую кислоту получали, как описано в примере 44, за исключением того, что метил 4-бромбутаноат использовали для синтеза 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)-пропокси)-4-хлор-5-нитробензамида, соединения 3, и этил-2-метилоксазол-5-карбоновую кислоту использовали на стадии G вместо 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты. Гидролиз метилового эфира (E)-4-((5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановой кислоты, соединения 97 проводили, как

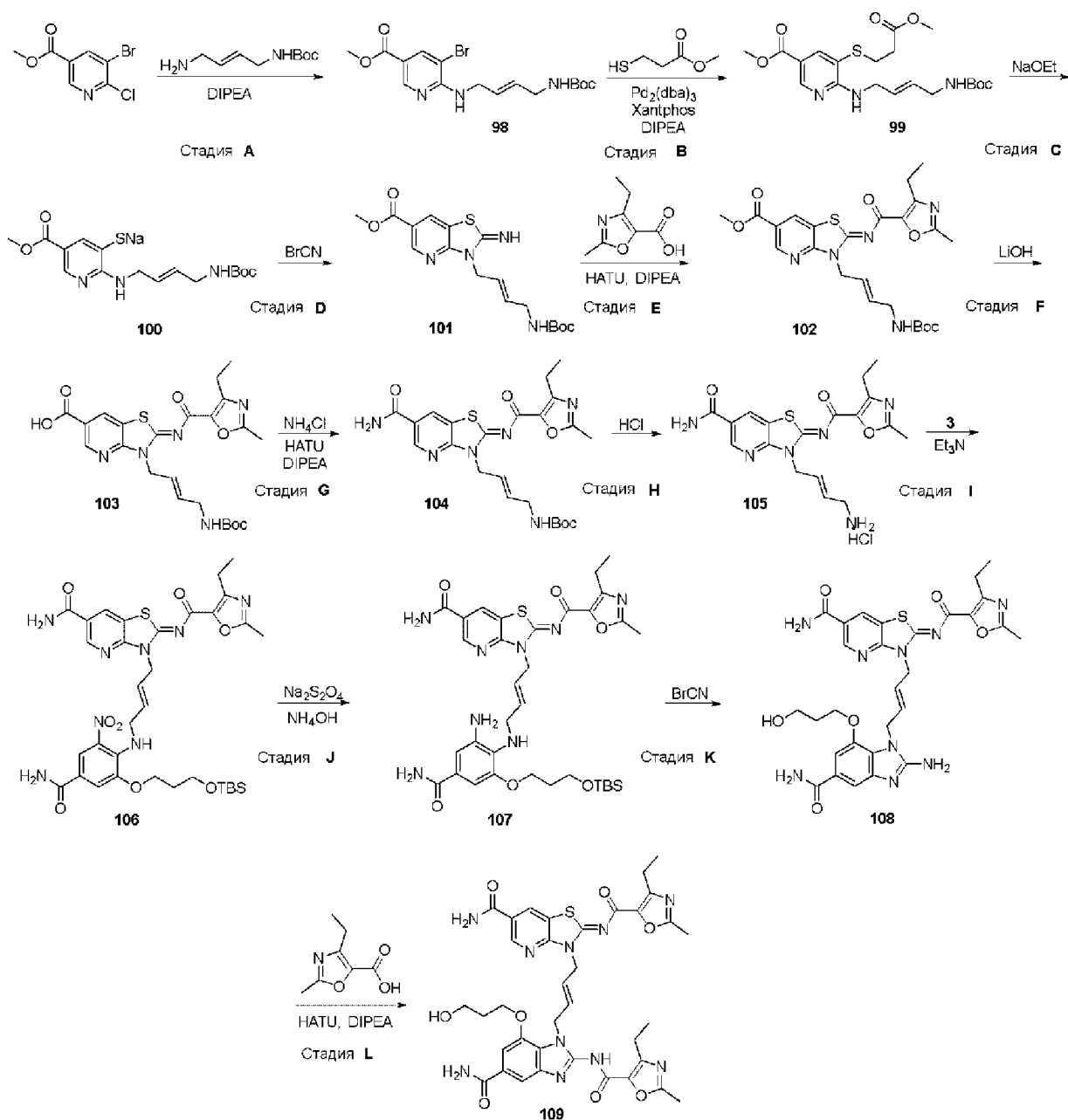
описано в примере 11 с получением (E)-4-((5-карбамоил-1-(4-(6-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)-окси)бутановой кислоты, соединения 97 (15 мг, 65% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,68 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,14-8,09 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,63 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,35 (т, J=3,1 Гц, 1H), 7,31 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,87 (дт, J=15,7, 5,2 Гц, 1H), 5,81-5,70 (м, 1H), 4,90 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,74 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,07 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,77 (квд, J=7,5, 3,5 Гц, 4H), 2,65 (с, 2H), 2,40 (д, J=3,6 Гц, 6H), 1,88 (п, J=6,7 Гц, 2H), 0,96 (тд, J=7,5, 1,7 Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_{11}\text{O}_9$ (M+H): calc 782,29, обнаруженная: 782,30.

Общая методика синтеза варианта IX соединения.

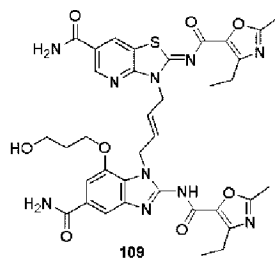


Вариант IX

[637] Схема 9. На следующей схеме представлен пример синтеза N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метил-оксазол-5-карбонил)имино)тиазоло[4,5-b]пиридин-3(2H)-ил)-бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид. Аналогичная методика может быть в целом использована для синтеза варианта IX соединения. Как показано ниже, гетероциклические структуры (кольца 1 и 2) могут быть введены путем использования соответствующей карбоновой кислоты на стадиях E и L.



Пример 48. N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)тиазоло[4,5-b]пиридин-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 109



[638] Стадия А. К перемешиваемому раствору метил 5-бром-6-хлорникотината (10 г, 39,92 ммоль) в DMSO (150 мл) добавляли третбутил (E)-4-аминобут-2-ен-1-ил)карбамат (10,66 г, 47,86 ммоль) и DIPEA (20,8 мл, 160,04 ммоль) при 0°C. Смесь

подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 часов. Смесь гасили ледяной водой и перемешивали в течение 10 минут, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на силикагеле (гексан:EtOAc 70:30 по объему) с получением метил (E)-5-бром-6-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)-амино)никотината, соединения 98 (6,0 г, 38% выход) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,32 (т, J=5,9 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,65-5,45 (м, 2H), 4,01 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,49 (д, J=5,8 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H). ESI-MS: C₁₆H₂₃BrN₃O₄ (M+H): рассчитанная 400,08, обнаруженная: 400,10.

[639] Стадия В. К перемешиваемому раствору метил (E)-5-бром-6-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-никотината, соединения 98 (3,2 г, 7,99 ммоль), метил 3-меркаптопропаноата (2,67 мл, 23,98 ммоль) и DIPEA (2,79 мл) в диоксане (40 мл) добавляли Xantphos (462 мг, 0,80 ммоль), затем трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) Pd₂(dba)₃ (366 мг, 0,40 ммоль). Смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 часов, затем гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на силикагеле (гексан:EtOAc 1:1 по объему) с получением метил (E)-6-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-((3-метокси-3-оксопропил)тио)никотината, соединения 99 (3,0 г, 85% выход) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,28 (т, J=5,9 Гц, 1H), 6,90 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,63-5,40 (м, 2H), 4,05-3,96 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,46 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,93 (т, J=6,9 Гц, 2H), 2,53 (т, J=6,9 Гц, 2H), 1,31 (с, 9H). ESI-MS: C₂₀H₃₀N₃O₆S (M+H): рассчитанная 440,18, обнаруженная: 440,20.

[640] Стадия С. К перемешиваемому раствору метил (E)-6-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-((3-метокси-3-оксопропил)тио)никотината, соединения 99 (3,0 г, 6,83 ммоль) в THF (40 мл) добавляли NaOEt (21% в EtOH, 2,4 мл, 7,51 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли в DCM, и полученное твердое вещество фильтровали и промывали с помощью DCM с получением натрия (E)-2-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-(метоксикарбонил)-пиридин-3-тиолата, соединения 100 (1,9 г, 74% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,93 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,38 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,98 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,60 (квт, J=15,5, 5,3 Гц, 2H), 4,01-3,93 (м, 2H), 3,53 (т, J=5,8 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H). ESI-MS: C₁₆H₂₂N₃O₄S (M-H): 352,14, обнаруженная: 352,10.

[641] Стадия D. К перемешиваемому раствору натрия (E)-2-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-(метоксикарбонил)пиридин-3-тиолата, соединения 100 (1,9 г, 5,06 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0°C добавляли BrCN (0,91 г, 8,60 ммоль). Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали с помощью MeOH с

получением метил (E)-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-имино-2,3-дигидро-тиазоло-[4,5-b]пиридин-6-карбоксилата, соединения 101 (1,6 г, 84% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,65 (с, 1H), 8,95-8,78 (м, 2H), 6,91 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 5,72-5,53 (м, 2H), 4,83 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,85 (д, J=11,7 Гц, 3H), 3,52-3,42 (м, 2H), 1,29 (с, 9H). ESI-MS: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (M+H): рассчитанная 379,14, обнаруженная: 379,10.

[642] Стадия Е. К перемешиваемому раствору метил (E)-3-(4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-имино-2,3-дигидро-тиазоло[4,5-b]пиридин-6-карбоксилата, соединения 101 (1,60 г, 4,23 ммоль) и 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты (0,98 г, 6,34 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли DIPEA (3,69 мл, 21,14 ммоль), затем HATU (3,21 г, 8,46 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем разбавляли в воде и перемешивали в течение 5 минут. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением метил (Z)-3-((E)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-тиазоло[4,5-b]пиридин-6-карбоксилата, соединения 102 (560 мг, 25% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,01-8,79 (м, 2H), 6,89 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,68 (квт, J=16,1, 5,4 Гц, 2H), 5,01 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,46 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,98 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,26 (с, 8H), 1,18 (т, J=7,5 Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ (M+H): рассчитанная 516,18, обнаруженная: 516,20.

[643] Стадия F. К перемешиваемому раствору метил (Z)-3-((E)-4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-((4-этил-2-метил-оксазол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-тиазоло[4,5-b]-пиридин-6-карбоксилата, соединения 102 (560 мг, 1,09 ммоль) в MeOH:THF:вода (2:2:1 по объему, 50 мл) добавляли LiOH·H₂O (91 мг, 2,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем концентрировали с удалением органических растворителей. Остаток нейтрализовывали до pH<7 водным раствором HCl, и полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением (Z)-3-((E)-4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-тиазоло[4,5-b]-пиридин-6-карбоновой кислоты, соединения 103 (450 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,88 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,92 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,70 (пт, J=19,9, 5,0 Гц, 2H), 5,06 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,50 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,03 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,30 (с, 9H), 1,23 (т, J=7,5 Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ (M+H): рассчитанная 502,17, обнаруженная: 502,20.

[644] Стадия G. К перемешиваемому раствору (Z)-3-((E)-4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-((4-этил-2-метил-оксазол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-тиазоло[4,5-b]пиридин-6-карбоновой кислоты, соединения 103 (450 мг, 0,90 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (0,39 мл, 2,24 ммоль), HATU (614 мг, 1,61 ммоль) и NH₄Cl (145 мг, 2,69 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, затем разбавляли в воде и перемешивали в течение 10 минут. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением третбутил

((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)тиазоло-[4,5-b]пиридин-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 104 (390 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,89 (т, J=5,8 Гц, 1H), 5,79-5,57 (м, 2H), 5,01 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,46 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,99 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,26 (с, 9H), 1,19 (т, J=7,5 Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ (M+H): рассчитанная 501,18, обнаруженная: 501,20.

[645] Стадия Н. Смесь полученного третбутил ((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)тиазоло-[4,5-b]пиридин-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 104 (390 мг, 0,86 ммоль) и HCl (4M в диоксане, 6 мл, 6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Смесь концентрировали под вакуумом с получением (E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)тиазоло-[4,5-b]-пиридин-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-аминия хлорида, соединения 105 (390 мг, 100% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,00 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,82 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,66 (с, 1H), 6,12-6,06 (м, 1H), 5,74-5,69 (м, 1H), 5,11 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,41 (дд, J=10,5, 4,9 Гц, 2H), 3,02 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,24 (т, J=7,5 Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ (M+H): рассчитанная 401,13, обнаруженная: 401,20.

[646] Стадия I. К перемешиваемому раствору (E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)тиазоло-[4,5-b]пиридин-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-аминия хлорида, соединения 105 (390 мг, 0,89 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Et_3N (0,63 мл, 4,46 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитро-бензамид, соединение 3 (полученное, как описано в примере 1, 432 мг, 1,16 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем выливали в воду и перемешивали в течение 5 минут. Полученное твердое вещество фильтровали и очищали на силикагеле (DCM:MeOH 20:1 по объему) с получением N-((Z)-3-((E)-4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитро-фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоилтиазоло-[4,5-b]пиридин-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 106 (350 мг, 52% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,63 (дд, J=12,3, 6,0 Гц, 2H), 7,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 5,79-5,66 (м, 2H), 4,98 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,07 (дт, J=5,2, 2,3 Гц, 2H), 3,93 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,58 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,87 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,76 (кв, J=6,1 Гц, 2H), 1,10 (т, J=7,6 Гц, 3H), 0,75 (с, 9H), -0,09 (с, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{N}_8\text{O}_8\text{SSi}$ (M+H): рассчитанная 753,28, обнаруженная: 753,20.

[647] Стадия J. К перемешиваемому раствору N-((Z)-3-((E)-4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]-пиридин-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 106 (350 мг, 0,46 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0°C добавляли

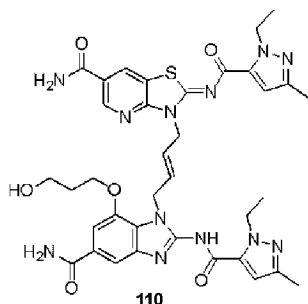
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (960 мг, 4,65 ммоль) в воде (10 мл), затем NH_4OH (25% водный раствор, 1,64 мл, 11,62 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем разбавляли в воде и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением *N*-((*Z*)-3-((*E*)-4-((2-амино-6-(3-((третбутилдиметил-силил)окси)-пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-илидиен)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамида, соединения 107 (220 мг, 65% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1*H*), 8,76 (д, $J=2,0$ Гц, 1*H*), 8,18 (с, 1*H*), 7,60 (д, $J=29,8$ Гц, 2*H*), 6,94 (с, 1*H*), 6,80 (д, $J=1,8$ Гц, 1*H*), 6,70 (д, $J=1,9$ Гц, 1*H*), 5,92-5,77 (м, 2*H*), 5,04 (д, $J=5,0$ Гц, 2*H*), 4,62 (с, 2*H*), 3,89 (т, $J=6,0$ Гц, 2*H*), 3,62 (т, $J=6,2$ Гц, 2*H*), 2,99 (кв, $J=7,6$ Гц, 2*H*), 2,48 (с, 3*H*), 1,75 (кв, $J=6,0$, 4,2 Гц, 2*H*), 1,18 (д, $J=7,7$ Гц, 3*H*), 0,78 (с, 9*H*), -0,07 (с, 6*H*). ESI-MS: $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_8\text{O}_6\text{SSi}$ ($M+H$): рассчитанная 723,30, обнаруженная: 723,20.

[648] Стадия К. К перемешиваемому раствору *N*-((*Z*)-3-((*E*)-4-((2-амино-6-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-*b*]-пиридин-2(3*H*)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамида, соединения 107 (220 мг, 0,30 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли BrCN (55 мг, 0,52 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем концентрировали под вакуумом с получением *N*-((*Z*)-3-((*E*)-4-(2-амино-5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-*b*]-пиридин-2(3*H*)-илидиен)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамида, соединения 108 (200 мг, 91% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1*H*), 8,78 (д, $J=2,0$ Гц, 1*H*), 8,58 (с, 2*H*), 8,19 (с, 1*H*), 8,04 (с, 1*H*), 7,66 (с, 1*H*), 7,49-7,33 (м, 3*H*), 5,85 (квт, $J=15,7$, 5,1 Гц, 2*H*), 5,05 (д, $J=5,1$ Гц, 2*H*), 4,83 (д, $J=5,1$ Гц, 2*H*), 4,07 (т, $J=6,4$ Гц, 2*H*), 3,39 (д, $J=6,0$ Гц, 2*H*), 2,77 (кв, $J=7,5$ Гц, 2*H*), 2,45 (с, 3*H*), 1,67 (п, $J=6,5$ Гц, 2*H*), 1,02 (т, $J=7,5$ Гц, 3*H*). ESI-MS: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_9\text{O}_6\text{S}$ ($M+H$): рассчитанная 634,21, обнаруженная: 634,15.

[649] Стадия L. К перемешиваемому раствору *N*-((*Z*)-3-((*E*)-4-(2-амино-5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамида, соединения 108 (200 мг, 0,28 ммоль) и 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты (65 мг, 0,42 ммоль) в DMF добавляли Et_3N (0,2 мл, 1,04 ммоль) и бензотриазол-1-ил-оксипирролидино-фосфония гексафторфосфат (PyBOP) (220 мг, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем выливали в воду и перемешивали в течение 5 минут. Полученное твердое вещество фильтровали и сушили, и затем перемешивали в MeNH_2 (33% в EtOH , 1 мл) для проведения гидролиза нежелательного эфира. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали методом HPLC (ACN :вода) с получением *N*-(5-карбамоил-1-((*E*)-4-((*Z*)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)тиазоло-[4,5-*b*]-пиридин-3(2*H*)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-

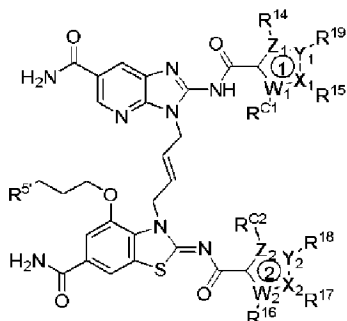
карбоксиамида, соединения 109 (45 мг, 18% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,71 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,59 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 7,27 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,82 (дд, $J=21,6, 16,6$ Гц, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,05 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 2,81-2,71 (м, 6H), 1,74-1,64 (м, 2H), 0,94 (тд, $J=7,6, 3,6$ Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}$ (M+H): рассчитанная 771,26, обнаруженная: 771,29.

Пример 49. (Z)-3-((E)-4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксиамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидротиазоло[4,5-b]пиридин-6-карбоксиамид, соединение 110



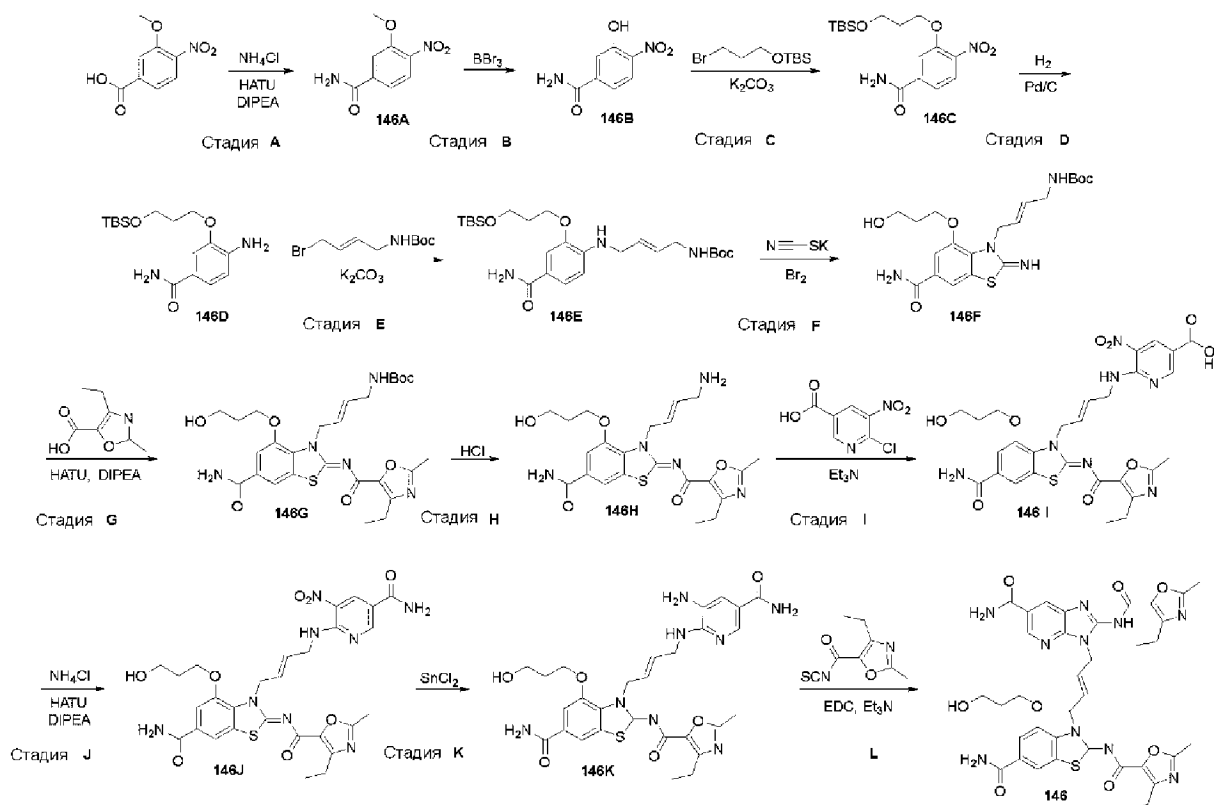
[650] (Z)-3-((E)-4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксиамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидротиазоло[4,5-b]пиридин-6-карбоксиамид, соединение 110 получали, как описано в примере 48, за исключением того, что 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту использовали на стадиях E и L вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты с получением (Z)-3-((E)-4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксиамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидротиазоло[4,5-b]пиридин-6-карбоксиамида, соединения 110 (13 мг, 5% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,31 (с, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,98 (дт, $J=15,8, 5,6$ Гц, 1H), 5,91-5,79 (м, 1H), 5,07 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,92 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,49 (дт, $J=14,2, 7,1$ Гц, 4H), 4,08 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,10 (д, $J=5,8$ Гц, 6H), 1,72 (п, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,33-1,23 (м, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_{12}\text{O}_6\text{S}$ (M+H): рассчитанная 769,29, обнаруженная: 769,32.

Общая методика синтеза варианта X соединения

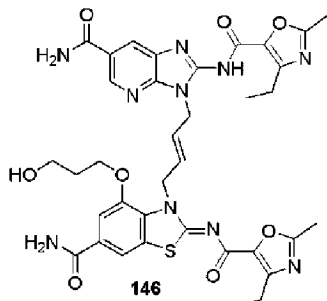


Вариант X

[651] Схема 10. На следующей схеме представлен пример синтеза N-(6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метил-оксазол-5-карбонил)имино)-4-(3-гидроксипропокси)бензо[d]-тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид. Аналогичная методика может быть в целом использована для синтеза варианта X соединения. Как показано ниже, гетероциклические структуры (кольца 1 и 2) могут быть введены путем использования соответствующей карбоновой кислоты на стадии G и соответствующего изотиоцианата на стадии L.



Пример 50. N-(6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-(3-гидроксипропокси)-бензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 146



[652] Стадия А. К перемешиваемому раствору 3-метокси-4-нитробензойной кислоты (30 г, 152,3 ммоль) в DMF (300 мл) при 0°C добавляли HATU (86,8 г, 228,4 ммоль) и DIPEA (80 мл, 456,8 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли NH₄Cl (24,4 г, 456,8 ммоль), и смесь подогрели до комнатной температуры и

перемешивали в течение 3 часов. Смесь выливали в ледяную воду, и полученный осадок фильтровали и сушили с получением 3-метокси-4-нитробензамида, соединения 146A (25,0 г, 83% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,23 (с, 1H), 7,94 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,57 (дд, $J=8,4, 1,7$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H). ESI-MS: $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4$ (M+H): рассчитанная 197,05, обнаруженная: 197,05. ESI-MS: $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4$ (M+H): рассчитанная 197,05, обнаруженная: 197,05.

[653] Стадия В. К перемешиваемому раствору 3-метокси-4-нитробензамида, соединения 146A (15 г, 75,6 ммоль) в DCM (150 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли VBBr_3 (1M в DCM, 383 мл, 382,6 ммоль), и смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь затем выливали в ледяную воду, и полученный осадок фильтровали и сушили с получением 3-гидрокси-4-нитробензамида, соединения 146B (8 г, 56% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,16 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,89 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=8,5, 1,8$ Гц, 1H). ESI-MS: $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4$ (M+H): рассчитанная 183,03, обнаруженная: 183,05.

[654] Стадия С. К перемешиваемому раствору 3-гидрокси-4-нитробензамида, соединения 146B (8 г, 43,9 ммоль) в DMF (120 мл) добавляли карбонат калия (12,14 г, 87,9 ммоль) и (3-бромпропокси)(третбутил)диметилсилан (14,45 г, 57,1 ммоль), и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, и полученный осадок фильтровали и сушили с получением 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-нитробензамида, соединения 146C (9 г, 57% выход) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,83 (с, 1H), 8,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=18,8$ Гц, 2H), 8,15 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,85 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,33 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 1,42 (с, 9H), 0,58 (с, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ (M+H): рассчитанная 355,16.

[655] Стадия D. К перемешиваемому раствору 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-нитробензамида, соединения 146C (9 г, 25,4 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (1,8 г, 20% по массе), и смесь перемешивали в течение 16 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом с получением 4-амино-3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)бензамида, соединения 146D (7,5 г, 91% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,57 (с, 1H), 7,35-7,24 (м, 2H), 6,96-6,79 (м, 1H), 6,59 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,03 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,79 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 1,92 (п, $J=6,2$ Гц, 2H), 0,86 (с, 9H). ESI-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ (M+H): рассчитанная 325,19, обнаруженная: 325,20.

[656] Стадия E. К перемешиваемому раствору 4-амино-3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)бензамида, соединения 146D (7,5 г, 23,1 ммоль) в DMF (110 мл) добавляли карбонат калия (7,79 г, 34,7 ммоль) и третбутил (E)-(4-бромбут-2-ен-1-ил)карбамат (6,36 г, 25,4 ммоль), и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную

воду, и полученный осадок фильтровали и сушили. Очистка на силикагеле (DCM:MeOH 20:1 по объему) давала третбутил (E)-4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)-окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)-амино)бут-2-ен-1-ил)карбамат, соединение 146E (7 г, 61% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 5,56-5,38 (м, 2H), 3,99 (дт, J=9,5, 6,0 Гц, 2H), 3,76 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,47 (д, J=6,1 Гц, 1H), 1,89 (г, J=6,2 Гц, 2H), 1,36-1,31 (м, 6H), 1,26-1,15 (м, 2H), 0,81 (д, J=1,6 Гц, 9H). ESI-MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ (M+H): рассчитанная 494,30, обнаруженная: 494,30.

[657] Стадия F. К перемешиваемому раствору третбутил (E)-4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-фенил)-амино)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 146E (7 г, 14,2 ммоль) в уксусной кислоту (70 мл) при 0°C добавляли тиоцианат калия (5,51 г, 56,8 ммоль), и смесь перемешивали в течение 20 минут. Затем добавляли по каплям Br_2 (2,49 г, 15,6 ммоль), растворенный в уксусной кислоте (25 мл), и смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь выливали в ледяную воду, и твердые вещества удаляли фильтрацией. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc, и органический слой отбрасывали. Водный слой подщелачивали водным раствором аммония и экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением третбутил (E)-4-(6-карбамоил-4-(3-гидроксипропокси)-2-имино-бензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 146F (3 г, 29% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,83 (с, 1H), 7,49 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,89 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,65-5,53 (м, 1H), 5,44 (ддт, J=15,7, 10,7, 5,4 Гц, 1H), 4,76 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,13-4,06 (м, 3H), 3,55 (дд, J=6,5, 4,9 Гц, 2H), 3,44 (т, J=5,4 Гц, 2H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,30 (с, 9H). ESI-MS: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (M+H): рассчитанная 437,18, обнаруженная: 437,10.

[658] Стадия G. К перемешиваемому раствору третбутил (E)-4-(6-карбамоил-4-(3-гидроксипропокси)-2-иминобензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 146F (6 г, 13,8 ммоль) и 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты (2,56 г, 16,5 ммоль) в DMF (60 мл) добавляли DIPEA (12 мл, 68,8 ммоль) и NATU (7,84 г, 20,6 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь выливали в ледяную воду, и полученное твердое вещество фильтровали и сушили. Очистка на силикагеле (DCM:MeOH 20:1 по объему) давала третбутил ((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-(3-гидроксипропокси)бензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-карбамат, соединение 146G (4 г, 50% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,92 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,78 (дт, J=15,7, 5,8 Гц, 1H), 5,57 (дт, J=15,7, 5,4 Гц, 1H), 5,34 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,27 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,63 (кв, J=5,8 Гц, 2H), 3,50 (д, J=11,4 Гц, 2H), 3,00 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,47 (с, 4H), 2,00 (п, J=6,2 Гц, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,21 (т, J=7,5 Гц, 4H). ESI-MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ (M+H): рассчитанная 574,23, обнаруженная: 574,25.

[659] Стадия H. Третбутил ((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-(3-гидроксипропокси)-бензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-

ил)карбамат, соединение 146G (350 мг, 0,610 ммоль) перемешивали в HCl (4M в диоксане, 10 мл) при 30°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали под вакуумом с получением N-((Z)-3-((E)-4-аминобут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-4-(3-гидроксипропокси)бензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид, соединения 146H (311 мг, 100% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (с, 1H), 8,06-7,91 (м, 3H), 7,67-7,59 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,06 (дт, J=15,9, 5,3 Гц, 1H), 5,56 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 1H), 5,36 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,25 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,59 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,43-3,31 (м, 2H), 2,96 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,98 (п, J=6,4 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,4 Гц, 3H). ESI-MS: C₂₂H₂₈N₅O₅S (M+H): рассчитанная 474,17, обнаруженная: 474,20.

[660] Стадия I. К перемешиваемому раствору 6-хлор-5-нитроникотиновой кислоты (115 мг, 0,569 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли N-((Z)-3-((E)-4-аминобут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-4-(3-гидроксипропокси)бензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид, соединение 146H (347 мг, 0,682 ммоль) и Et₃N (0,40 мл, 2,85 ммоль), и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и полученное твердое вещество фильтровали и промывали с помощью ACN с получением 6-(((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-(3-гидрокси-пропокси)бензо[d]-тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитро-никотиновой кислоты, соединения 146I (200 мг, 54% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89-8,75 (м, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 5,89 (дт, J=15,8, 5,4 Гц, 1H), 5,73 (дт, J=15,7, 5,3 Гц, 1H), 5,34 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,21 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,53 (т, J=6,1 Гц, 2H), 2,92 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,84-2,77 (м, 2H), 1,87 (п, J=6,4 Гц, 2H), 1,09 (кв, J=7,4 Гц, 6H). ESI-MS: C₂₈H₃₀N₇O₉S (M+H): рассчитанная 640,17, обнаруженная: 640,20.

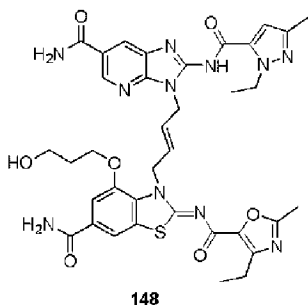
[661] Стадия J. К перемешиваемому раствору 6-(((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-(3-гидроксипропокси)бензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитроникотиновой кислоты, соединения 146I (200 мг, 0,312 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NH₄Cl (33 мг, 0,624 ммоль), NATU (177 мг, 0,468 ммоль) и DIPEA (0,27 мл, 1,56 ммоль), и смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, и полученный осадок фильтровали и сушили с получением N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((5-карбамоил-3-нитропиридин-2-ил)амино)бут-2-ен-1-ил)-4-(3-гидроксипропокси)бензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 146J (200 мг, 99% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (д, J=8,1 Гц, 3H), 8,07 (с, 2H), 7,97 (д, J=10,9 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 5,90 (дт, J=15,9, 5,3 Гц, 1H), 5,75 (дд, J=13,0, 7,7 Гц, 1H), 5,34 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,21 (кв, J=6,2 Гц, 4H), 3,54 (кв, J=5,7 Гц, 2H), 2,90 (д, J=3,8 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,87 (п, J=6,3 Гц, 2H), 1,10 (т, J=7,5 Гц, 3H). ESI-MS: C₂₈H₃₁N₈O₈S (M+H): рассчитанная 639,19, обнаруженная: 639,20.

[662] Стадия K. К перемешиваемому раствору N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((5-карбамоил-3-нитропиридин-2-ил)амино)бут-2-ен-1-ил)-4-(3-гидроксипропокси)бензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-

карбоксамид, соединения 146J (200 мг, 0,313 ммоль) в концентрированной HCl (10 мл) при 0°C добавляли SnCl₂ (272 мг, 1,57 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь гасили 6N раствором NaOH, и полученный осадок фильтровали с получением N-((Z)-3-((E)-4-((3-амино-5-карбамоил-пиридин-2-ил)-амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-4-(3-гидрокси-пропокси)бензо[d]-тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 146K (120 мг, 63% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (с, 1H), 7,92 (д, J=26,0 Гц, 2H), 7,51 (д, J=47,5 Гц, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,89-5,71 (м, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,20 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,90 (кв, J=7,6 Гц, 3H), 1,91-1,78 (м, 2H), 1,09 (т, J=7,7 Гц, 3H). ESI-MS: C₂₈H₃₃N₈O₆S (M+H): рассчитанная 609,22, обнаруженная: 609,20.

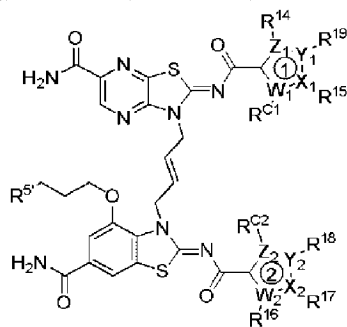
[663] Стадия L. К перемешиваемому раствору N-((Z)-3-((E)-4-((3-амино-5-карбамоилпиридин-2-ил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоил-4-(3-гидроксипропокси)бензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 146K (120 мг, 0,197 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли 4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил изотиоцианат (1,48 мл, 0,591 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли EDC·HCl (94 мг, 0,492 ммоль) и Et₃N (0,14 мл, 0,985 ммоль), и смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, остаток разбавляли в EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Очистка методом HPLC (ACN:вода с обращенной фазой) дала N-(6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-4-(3-гидроксипропокси)бензо[d]тиазол-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 146 (80 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,71 (с, 1H), 8,65 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,14-8,05 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,92 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 5,84 (дт, J=15,7, 5,1 Гц, 1H), 5,72 (дт, J=15,6, 5,4 Гц, 1H), 5,26 (д, J=5,0 Гц, 2H), 4,70 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,09 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,42 (с, 2H), 2,82-2,70 (м, 4H), 2,37 (д, J=9,8 Гц, 6H), 1,72 (п, J=6,2 Гц, 2H), 0,94 (дт, J=17,7, 7,5 Гц, 6H). ESI-MS: C₃₆H₃₉N₁₀O₈S (M+H): рассчитанная 771,26, обнаруженная: 771,30.

Пример 50а. Синтез соединения 148, N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-(6-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пирозол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-4-(3-гидрокси-пропокси)бензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид, соединения 148



[001] Названное соединение получали, как описано в примере 50, за исключением того, что 1-этил-5-изотиоцианато-3-метил-1H-пиразол использовали на стадии L вместо 4-этил-2-метилоксазол-5-карбонилизотиоцианата с получением N-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-(6-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)бут-2-ен-1-ил)-4-(3-гидрокси-пропокси)бензо[d]тиазол-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 148 (265 мг, 70% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,66 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,20-7,99 (м, 3H), 7,91 (с, 1H), 7,47 (д, J=28,9 Гц, 3H), 6,45 (с, 1H), 5,82 (ддт, J=50,9, 15,7, 5,5 Гц, 2H), 5,25 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,72 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,45 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,08 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,77 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,72 (п, J=6,2 Гц, 2H), 1,22 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,96 (т, J=7,6 Гц, 3H). ESI-MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_{11}\text{O}_7\text{S}$ (M+H): рассчитанная 770,28, обнаруженная: 770,20.

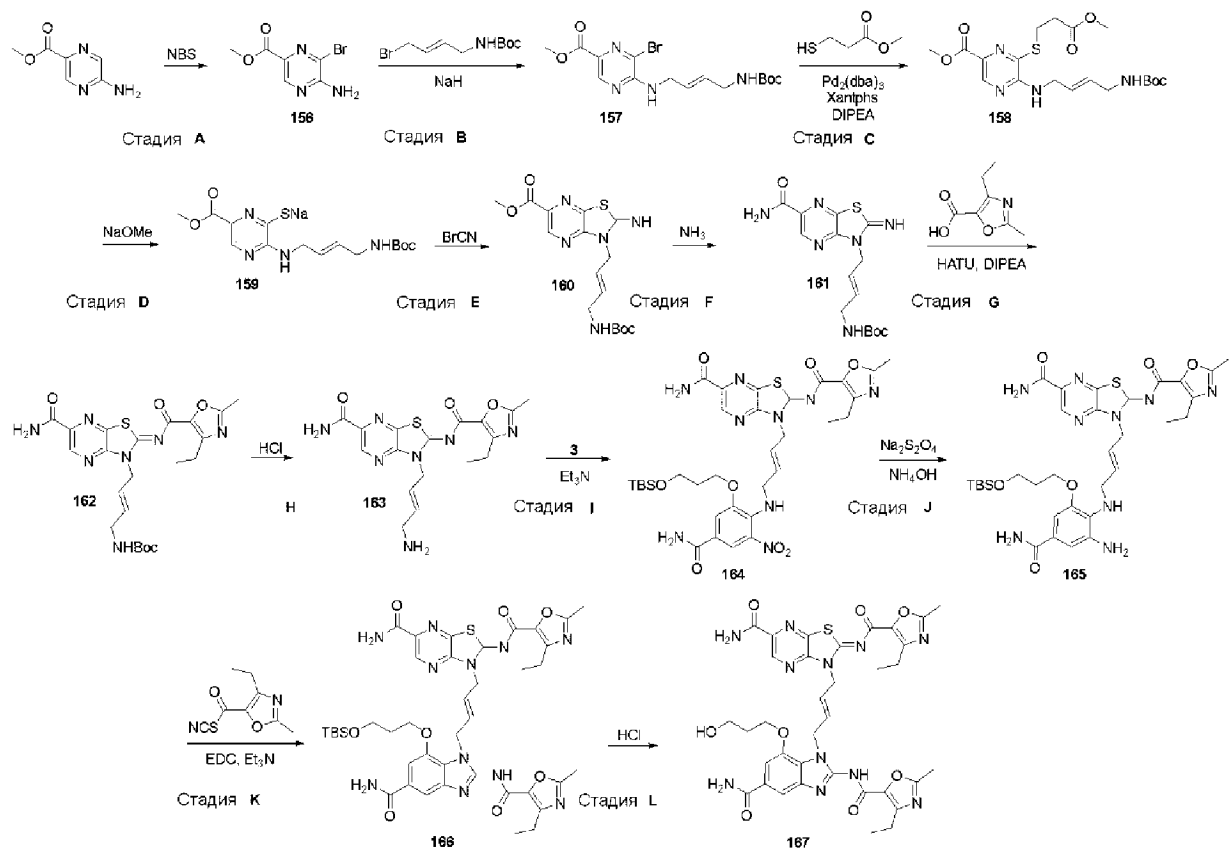
Общая методика синтеза варианта XI соединения, где $Z_1=Z_2$; $Y_1=Y_2$; $X_1=X_2$; $W_1=W_2$; $R^{14}=R^{C2}$; $R^{19}=R^{18}$; $R^{15}=R^{17}$ и $R^{C1}=R^{16}$.



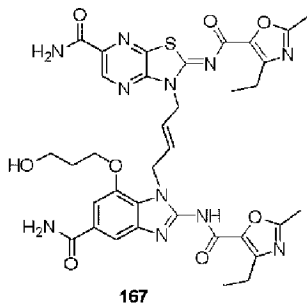
Вариант XI

[664] Схема 11. На следующей схеме представлен пример синтеза (N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метил-оксазол-5-карбонил)имино)тиазоло[4,5-b]пиразин-3(2H)-ил)-бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид. Аналогичная методика может быть в целом использована для синтеза варианта XI соединения.

Схема 11



Пример 51. N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)тиазоло[4,5-b]пиразин-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидроксипропокс)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединение 167



[665] Стадия А. К перемешиваемому раствору метил 5-аминопиразин-2-карбоксилата (10,0 г, 65,4 ммоль) в ACN (100 мл) добавляли N-бромсукцинимид (11,6 г, 65,4 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакцию останавливали водой и проводили экстракцию с помощью EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением метил 5-амино-6-бромпиразин-2-карбоксилата, соединения 156 (7,5 г, 50% выход) в виде твердого вещества.

[666] Стадия В. К перемешиваемому раствору NaH (60% в минеральном масле, 700 мг, 17,4 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли метил 5-амино-6-бромпиразин-2-карбоксилат, соединение 156 (4,0 г, 17,4 ммоль), и смесь перемешивали в течение 20 минут. Добавляли третбутил (E)-4-бромбут-2-ен-1-ил)карбамат (4,3 г, 17,4 ммоль), и

смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Очистка на силикагеле (гексан:EtOAc 30:70) давала метил (E)-6-бром-5-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)пиразин-2-карбоксилат, соединение 157 (3,0 г, 43% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,72 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,77-5,69 (м, 2H), 4,17 (ддт, J=4,0, 2,6, 1,3 Гц, 2H), 3,95 (д, J=4,6 Гц, 3H), 3,82-3,70 (м, 2H), 1,44 (д, J=1,5 Гц, 9H). ESI-MS: C₁₅H₂₂BrN₄O₄ (M+H): рассчитанная 401,07, обнаруженная: 401,10.

[667] Стадия С. К перемешиваемому раствору метил (E)-6-бром-5-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-пиразин-2-карбоксилата, соединения 157 (2,0 г, 4,99 ммоль) и метил 3-меркаптопропаноата (0,65 мл, 5,99 ммоль) в толуоле (20 мл) в герметизированной колбе добавляли DIPEA (1,78 мл, 9,98 ммоль), Pd₂(dba)₃ (230 мг, 0,25 ммоль) и Xantphos (300 мг, 0,499 ммоль), и смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Очистка на силикагеле (гексан:EtOAc 20:80) давала метил (E)-5-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)-амино)-6-((3-метокси-3-оксопропил)тио)пиразин-2-карбоксилат, соединения 158 (1,5 г, 69% выход) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,53 (д, J=12,0 Гц, 1H), 5,80-5,61 (м, 2H), 4,17-4,12 (м, 2H), 3,92 (д, J=4,4 Гц, 3H), 3,75 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,72 (д, J=1,0 Гц, 3H), 3,57 (тд, J=6,7, 2,2 Гц, 2H), 2,86 (тд, J=6,7, 3,5 Гц, 2H), 1,44 (д, J=1,0 Гц, 9H). ESI-MS: C₁₉H₂₉N₄O₆S (M+H): рассчитанная 441,17, обнаруженная: 441,20.

[668] Стадия D. К перемешиваемому раствору метил (E)-5-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-6-((3-метокси-3-оксопропил)тио)пиразин-2-карбоксилата, соединения 158 (1,3 г, 2,95 ммоль) в THF (20 мл) добавляли NaOMe (25% в MeOH, 0,7 мл, 3,25 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрировали под вакуумом и растирали в пентане с получением натрия (E)-3-((4-((третбутоксикарбонил)-амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-6-(метоксикарбонил)пиразин-2-тиолатата, соединения 159 (1 г, 90% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-MS: C₁₅H₂₃N₄O₄S (M+H): рассчитанная 355,14, обнаруженная: 355,10.

[669] Стадия E. К перемешиваемому раствору (E)-3-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-6-(метокси-карбонил)-пиразин-2-тиолатата, соединения 159 (1 г, 2,66 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли бромистый циан (420 мг, 3,99 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток очищали на силикагеле (гексан:EtOAc 1:1) с получением метил (E)-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-имино-2,3-дигидро-тиазоло-[4,5-b]пиразин-6-карбоксилата, соединения 160 (800 мг, 80% выход) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,78 (с, 1H), 5,76 (кв,

$J=4,7$ Гц, 2H), 4,72-4,67 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,73 (с, 2H). ESI-MS: $C_{16}H_{22}N_5O_4S$ (M+H): рассчитанная 380,13, обнаруженная: 380,05.

[670] Стадия F. К перемешиваемому раствору (E)-3-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-имино-2,3-дигидротиазоло-[4,5-b]пиразин-6-карбоксилата, соединения 160 (400 мг, 1,06 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли водный раствор аммиака (25% по объему, 5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали под вакуумом с получением третбутил (E)-(4-(6-карбамоил-2-иминотиазоло[4,5-b]пиразин-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 161 (350 мг, 91% выход) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,50 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,92 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,61 (кв, $J=3,5$ Гц, 2H), 4,56 (д, $J=4,1$ Гц, 2H), 1,35 (с, 9H). ESI-MS: $C_{15}H_{21}N_6O_3S$ (M+H): рассчитанная 364,13, обнаруженная: 364,10.

[671] Стадия G. К перемешиваемому раствору третбутил (E)-(4-(6-карбамоил-2-иминотиазоло[4,5-b]пиразин-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 161 (350 мг, 0,96 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновую кислоту (225 мг, 1,44 ммоль), HATU (730 мг, 1,92 ммоль) и DIPEA (0,52 мл, 2,88 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь выливали в ледяную воду, и полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением третбутил ((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)-имино)тиазоло-[4,5-b]пиразин-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 162 (280 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,04 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,91 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,74 (кв, $J=4,8$ Гц, 2H), 5,02 (д, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,51 (т, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,02 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,24 (д, $J=7,5$ Гц, 3H). ESI-MS: $C_{22}H_{28}N_7O_5S$ (M+H): рассчитанная 502,18, обнаруженная: 502,30.

[672] Стадия H. К перемешиваемому раствору третбутил ((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-тиазоло[4,5-b]пиразин-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата, соединения 162 (280 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 2 мл, 20% по объему), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали под вакуумом с получением N-((Z)-3-((E)-4-аминобут-2-ен-1-ил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]пиразин-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 163 (250 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,05 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,84 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 5,75 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 5,05 (дд, $J=25,5, 5,0$ Гц, 2H), 3,42 (п, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,03 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,24 (тд, $J=7,5, 5,2$ Гц, 3H). ESI-MS: $C_{17}H_{20}N_7O_3S$ (M+H): рассчитанная 402,13, обнаруженная: 402,10.

[673] Стадия I. К перемешиваемому раствору N-((Z)-3-((E)-4-аминобут-2-ен-1-ил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]пиразин-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 163 (250 мг, 0,62 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-фтор-5-нитробензамид, соединение 3 (230 мг, 0,62 ммоль) и Et_3N (0,26 мл, 1,87 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной

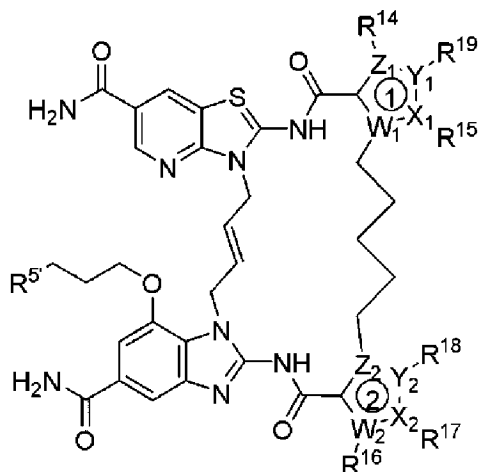
температуре в течение 16 часов. Смесь гасили ледяной водой, и полученное твердое вещество фильтровали и очищали на силикагеле (EtOAc) с получением N-((Z)-3-((E)-4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоилтиазоло-[4,5-b]пиразин-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 164 (200 мг, 42% выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,99 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,02 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,62 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,87-5,71 (м, 2H), 4,97 (д, J=4,6 Гц, 2H), 4,11 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,99 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,65 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,91 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,82 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 1,15 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,80 (с, 9H). ESI-MS: $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_9\text{O}_8\text{SSi}$ (M+H): рассчитанная 754,27, обнаруженная: 754,30.

[674] Стадия J. К перемешиваемому раствору N-((Z)-3-((E)-4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]-пиразин-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 164 (200 мг, 0,27 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (230 мг, 1,33 ммоль) в воде (4 мл) и NH_4OH (5 мл) при 0°C, и смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. Смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM:MeOH 10:1, и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Остатки растирали в эфире с получением N-((Z)-3-((E)-4-((2-амино-6-(3-((третбутилдиметил-силил)окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]пиразин-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид, соединения 165 (150 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества. ESI-MS: $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_9\text{O}_6\text{SSi}$ (M+H): рассчитанная 724,30, обнаруженная: 724,30.

[675] Стадия K. К перемешиваемому раствору N-((Z)-3-((E)-4-((2-амино-6-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]-пиразин-2(3H)-илидиен)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 165 (150 мг, 0,21 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли цианистый тиоангидрид 4-этил-2-метилоксазол-5-карбоновой кислоты (0,4M в диоксане, 1 мл, 0,41 ммоль), EDCI-HCl (81 мг, 0,41 ммоль) и Et_3N (0,15 мл, 1,03 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили водой, и полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой и пентаном с получением N-(7-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)-пропокси)-5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-тиазоло[4,5-b]пиразин-3(2H)-ил)-бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 166 (100 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,69 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,58 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 5,99-5,58 (м, 2H), 5,02-4,81 (м, 4H), 4,07 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,62 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,75 (дкв, J=15,1, 7,5 Гц, 4H), 2,38 (д, J=18,5 Гц, 6H), 1,76 (п, J=6,0 Гц, 2H), 0,97 (тд, J=7,5, 6,2 Гц, 6H), 0,77 (с, 9H), -0,06 (с, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_{11}\text{O}_8\text{SSi}$ (M+H): рассчитанная 886,34, обнаруженная: 886,40.

[676] Стадия L. К перемешиваемому раствору N-(7-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-тиазоло[4,5-b]пиразин-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]-имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид, соединения 166 (50 мг, 0,056 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 2 мл, 1:2 по объему), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растирали в диоксане с получением N-(5-карбамоил-1-((E)-4-((Z)-6-карбамоил-2-((4-этил-2-метилоксазол-5-карбонил)имино)-тиазоло[4,5-b]пиразин-3(2H)-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-гидрокси-пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид, соединения 167 (28 мг, 32% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,57 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,30 (с, 2H), 6,02-5,90 (м, 1H), 5,74 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,99 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,90 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,10 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,44 (кв, J=5,8 Гц, 2H), 2,79 (дкв, J=15,0, 7,5 Гц, 4H), 2,42 (д, J=20,6 Гц, 6H), 1,76 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 1,01 (кв, J=7,5 Гц, 6H). ESI-MS: $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_{11}\text{O}_8\text{S}$ (M+H): рассчитанная 772,25, обнаруженная: 772,30.

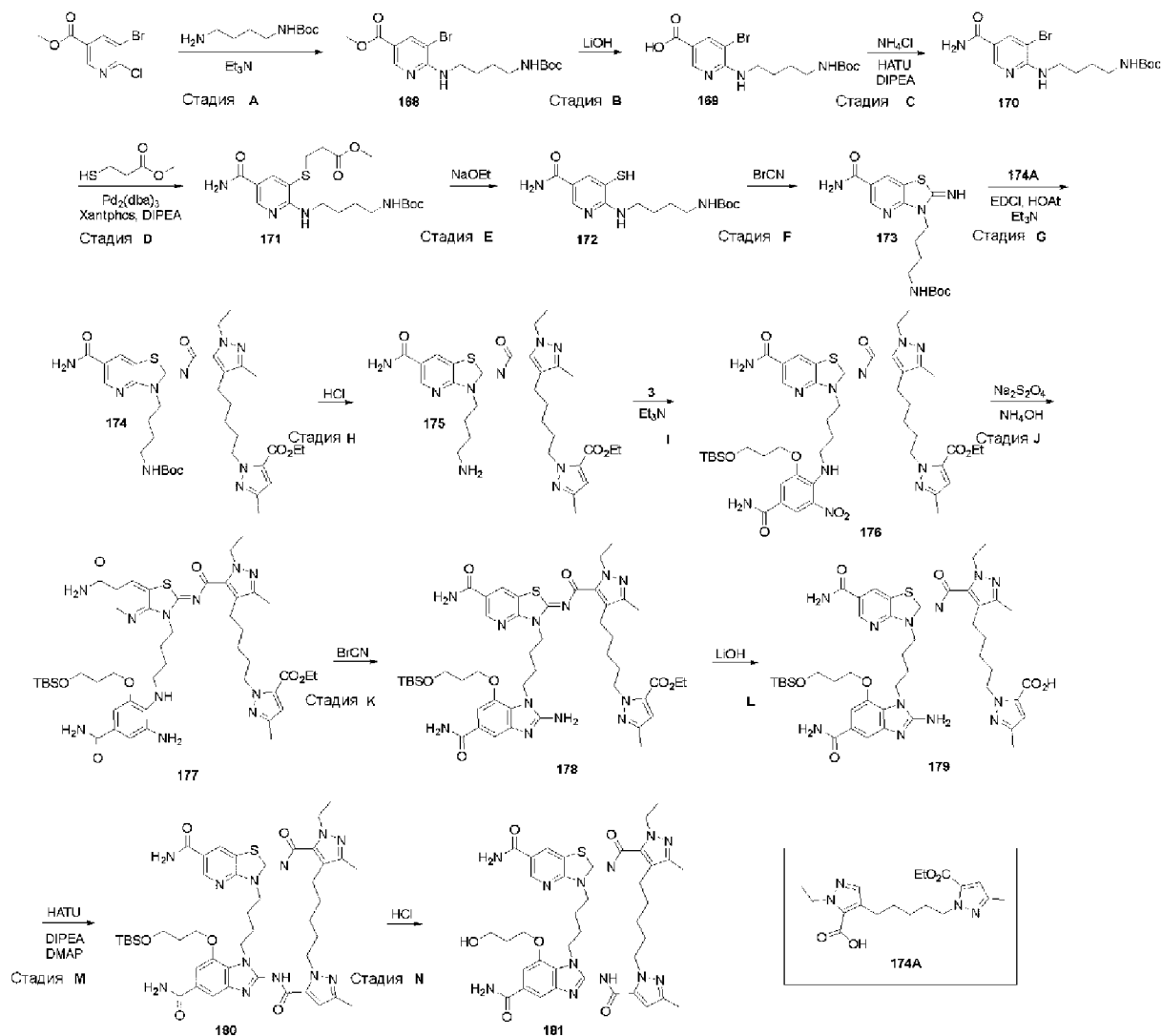
Общая методика синтеза варианта XII соединения, где $Z_1=Z_2$; $Y_1=Y_2$; $X_1=X_2$; $W_1=W_2$; $R^{19}=R^{18}$ и $R^{15}=R^{17}$.



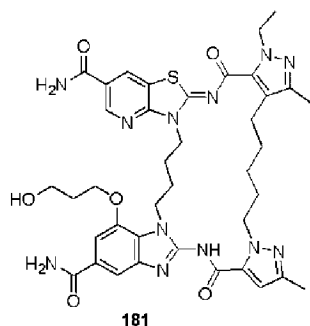
Вариант XII

[677] Схема 12. На следующей схеме представлен пример синтеза (Z)-8-этил-26-(3-гидроксипропокси)-10,18-диметил-7,20-диоксо-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-додекагидро-7H-бензо-[4,5]-имидазо[1,2-a]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1]пиридо[2',3':4,5]-тиазоло-[2,3-p][1,3,6,15,17]пентаазазациклогеникозин-3,24-дикарбоксамид. Аналогичная методика может быть в целом использована для синтеза варианта XII соединения.

Схема 12



Пример 52. (Z)-8-этил-26-(3-гидроксипропокси)-10,18-диметил-7,20-диоксо-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-додекагидро-7Н-бензо[4,5]имидазо[1,2-а]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1]пиридо-[2',3':4,5]тиазоло[2,3-р][1,3,6,15,17]пентаазациклогеникозин-3,24-дикарбоксамид, соединение 181



[678] Стадия А. К перемешиваемому раствору метил 5-бром-6-хлорникотината (2,0 г, 8,03 ммоль) и третбутил (4-аминобутил)-карбамата (1,8 г, 9,64 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли Et_3N (1,7 мл, 12,05 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc , и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом.

Остаток очищали на силикагеле (EtOAc:гексан 30:70 по объему) с получением метил 5-бром-6-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бутил)амино)никотината, соединения 168 (2,0 г, 62% выход) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,41 (кв, J=6,7 Гц, 2H), 2,92 (кв, J=6,6 Гц, 2H), 1,53 (дкв, J=15,1, 7,7, 7,0 Гц, 2H), 1,36 (с, 11H). ESI-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_4$ (M+H): рассчитанная 402,10, обнаруженная: 402,06.

[679] Стадия В. К перемешиваемому раствору метил 5-бром-6-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бутил)амино)никотината, соединения 168 (2,0 г, 4,99 ммоль) в MeOH (25 мл) и THF (15 мл) добавляли LiOH·H₂O (628 мг, 14,96 ммоль), растворенный в воде (15 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли, и остаток разбавляли в воде и подкисляли 1N раствором HCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением 5-бром-6-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)амино)никотиновой кислоты, соединения 169 (1,6 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,00 (д, J=6,3 Гц, 1H), 6,76 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,36 (д, J=6,5 Гц, 2H), 2,88 (кв, J=6,6 Гц, 2H), 1,48 (п, J=7,1 Гц, 2H), 1,32 (м, 11H). ESI-MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_4$ (M+H): рассчитанная 388,08, обнаруженная: 388,10.

[680] Стадия С. К перемешиваемому раствору 5-бром-6-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бутил)амино)никотиновой кислоты, соединения 169 (1,6 г, 4,13 ммоль) и NH₄Cl (1,1 г, 20,67 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли NATU (2,3 г, 6,20 ммоль) и DIPEA (2,1 мл, 12,40 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на силикагеле (EtOAc:гексан 80:20 по объему) с получением третбутил (4-((3-бром-5-карбамоилпиридин-2-ил)амино)бутил)-карбамата, соединения 170 (1,20 г, 75% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,53 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,78 (дт, J=11,8, 5,6 Гц, 2H), 3,39 (кв, J=6,6 Гц, 2H), 2,92 (кв, J=7,8, 7,2 Гц, 2H), 1,52 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,36 (с, 11H). ESI-MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{BrN}_4\text{O}_3$ (M+H): рассчитанная 387,10, обнаруженная: 387,10.

[681] Стадия D. К дегазированному раствору третбутил (4-((3-бром-5-карбамоилпиридин-2-ил)амино)бутил)карбамата, соединения 170 (500 мг, 1,30 ммоль) и DIPEA (0,67 мл, 3,89 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (59 мг, 0,06 ммоль), Xanthphos (75 мг, 0,13 ммоль) и метил 3-меркапто-пропаноат (0,3 мл, 2,59 ммоль), и смесь нагревали до 95°C и перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли в EtOAc, затем экстрагировали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на силикагеле (EtOAc:гексан 80:20 по объему) с получением метил 3-((2-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бутил)-амино)-5-карбамоил-пиридин-3-ил)тио)пропаноата, соединения 171 (400 мг, 72% выход) в виде желтого твердого

вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,47 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 6,82-6,71 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,36 (кв, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,93-2,86 (м, 4H), 2,52 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 1,47 (кв, $J=7,6$, 7,0 Гц, 2H), 1,32 (м, 11H). ESI-MS: $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BrN}_4\text{O}_5\text{S}$ (M+H): рассчитанная 427,19, обнаруженная: 427,20.

[682] Стадия Е. К перемешиваемому раствору метил 3-((2-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бутил)амино)-5-карбамоилпиридин-3-ил)тио)пропаноата, соединения 171 (200 мг, 0,47 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaOEt (21% в EtOH, 0,16 мл, 0,52 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 1 часа. Смесь концентрировали под вакуумом с получением натрия 2-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бутил)амино)-5-карбамоилпиридин-3-тиолата, соединения 172 (180 мг, 100% выход) в виде красного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,56 (с, 1H), 8,62-8,34 (м, 1H), 7,92 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,93-6,70 (м, 1H), 3,41 (с, 2H), 2,95 (п, $J=7,0$, 6,5 Гц, 2H), 1,52 (д, $J=52,4$ Гц, 4H), 1,37 (д, $J=3,8$ Гц, 9H). ESI-MS: $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (M+H): рассчитанная 341,16, обнаруженная: 341,10.

[683] Стадия F. К перемешиваемому раствору натрия 2-((4-((третбутоксикарбонил)амино)бутил)амино)-5-карбамоилпиридин-3-тиолата, соединения 172 (180 мг, 0,50 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли BrCN (79 мг, 0,75 ммоль), и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 2 часов. Смесь испаряли под вакуумом, и остаток растирали в EtOAc, и твердые вещества собирали с получением третбутил (4-(6-карбамоил-2-иминотиазоло[4,5-b]пиридин-3(2H)-ил)-бутил)карбамата, соединения 173 (50 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,79 (с, 1H), 8,95 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,30 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,94 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,75-1,62 (м, 2H), 1,45 (кв, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,36 (д, $J=1,6$ Гц, 9H). ESI-MS: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ (M+Na): рассчитанная 387,15, обнаруженная: 387,10.

[684] Стадия G. К перемешиваемому раствору третбутил (4-(6-карбамоил-2-иминотиазоло[4,5-b]пиридин-3(2H)-ил)бутил)карбамата, соединения 173 (50 мг, 0,14 ммоль) и 4-(5-(5-(этоксикарбонил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты, соединения 174A (51 мг, 0,14 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли EDC·HCl (34 мг, 0,18 ммоль), HOBT (31 мг, 0,20 ммоль) и Et_3N (0,06 мл, 0,41 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на силикагеле (EtOAc: гексан 80:20 по объему) с получением этил (Z)-1-(5-(5-((3-(4-((третбутоксикарбонил)амино)бутил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]-пиридин-2(3H)-илидиен)карбамоил)-1-этил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата, соединения 174 (40 мг, 41% выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,99 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,77 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,55 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,44 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,38 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,22 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,92 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,80 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,13 (д, $J=3,5$ Гц, 6H), 1,83-1,69 (м, 4H), 1,52 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 1,41 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,35 (д, $J=5,3$ Гц,

2H), 1,31 (с, 9H), 1,25. ESI-MS: $C_{39}H_{50}N_9O_6S$ (M+H): рассчитанная 724,35, обнаруженная: 724,50.

[685] Стадия Н. К перемешиваемому раствору этил (Z)-1-(5-(5-((3-(4-((третбутоксикарбонил)амино)бутил)-6-карбамоилтиазоло-[4,5-b]пиридин-2(3H)-илидиен)карбамоил)-1-этил-1H-пиразол-4-ил)-пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата, соединения 174 (200 мг, 0,06 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 0,5 мл, 10% по объему), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь концентрировали под вакуумом с получением этил (Z)-1-(5-(5-((3-(4-аминобутил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]-пиридин-2(3H)-илидиен)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата, соединения 175 (180 мг, 100% выход) в виде светло-коричневого масла. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,81 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,66 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,56 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,49 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,38 (т, J=7,0 Гц, 2H), 4,23 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,79 (кв, J=8,9, 8,2 Гц, 4H), 2,14 (д, J=3,5 Гц, 6H), 1,89 (п, J=7,2 Гц, 2H), 1,74 (п, J=7,4 Гц, 2H), 1,61-1,46 (м, 4H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 5H). ESI-MS: $C_{30}H_{42}N_9O_4S$ (M+H): рассчитанная 624,30, обнаруженная: 624,30.

[686] Стадия I. К перемешиваемому раствору этил (Z)-1-(5-(5-((3-(4-аминобутил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]пиридин-2(3H)-илидиен)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата, соединения 175 (180 мг, 0,27 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли Et_3N (0,19 мл, 1,37 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли 3-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-фтор-5-нитробензамид, соединение 3 (101 мг, 0,27 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще 4 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью $EtOAc$, и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на силикагеле (DCM:MeOH 95:5 по объему) с получением этил (Z)-1-(5-(5-((3-(4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитро-фенил)амино)бутил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]-пиридин-2(3H)-илидиен)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата, соединения 176 (180 мг, 68% выход) в виде желтого твердого вещества. Также присутствовало 12% продукта после удаления с него защитной группы TBS. ESI-MS: $C_{46}H_{66}N_{11}O_9SSi$ (M+H): рассчитанная 976,45, обнаруженная: 976,30.

[687] Стадия J. К перемешиваемому раствору этил (Z)-1-(5-(5-((3-(4-((2-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бутил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]-пиридин-2(3H)-илидиен)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата, соединения 176 (180 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (10 мл) и DCM (1 мл) добавляли NH_4OH (25% раствор по объему, 0,65 мл, 4,6 ммоль) при $0^\circ C$, затем добавляли $Na_2S_2O_4$ (160 мг, 0,92 ммоль), растворенный в воде (0,9 мл), и смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 5 минут. Реакционную смесь разбавляли в воде и экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические слои сушили над

Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением этил (Z)-1-(5-(5-((3-(4-((2-амино-6-(3-((третбутил-диметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)бутил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]пиридин-2(3H)-илидиен)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата, соединения 177 (170 мг, 98% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. Также присутствовало 13% продукта после удаления с него защитной группы TBS. ESI-MS: $\text{C}_{46}\text{H}_{68}\text{N}_{11}\text{O}_7\text{SSi}$ (M+H): рассчитанная 946,47, обнаруженная: 946,40.

[688] Стадия К. К перемешиваемому раствору этил (Z)-1-(5-(5-((3-(4-((2-амино-6-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)бутил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]пиридин-2(3H)-илидиен)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата, соединения 177 (1 г, 1,06 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли VrCN (123 мг, 1,16 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали под вакуумом с получением этил (Z)-1-(5-(5-((3-(4-(2-амино-7-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-6-карбамоилтиазоло-[4,5-b]пиридин-2(3H)-илидиен)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата, соединения 178 (1,1 г, 100% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. Также присутствовало 8% продукта после удаления с него защитной группы TBS. ESI-MS: $\text{C}_{47}\text{H}_{67}\text{N}_{12}\text{O}_7\text{SSi}$ (M+H): рассчитанная 971,47, обнаруженная: 971,50.

[689] Стадия L. К перемешиваемому раствору этил (Z)-1-(5-(5-((3-(4-(2-амино-7-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-6-карбамоилтиазоло-[4,5-b]пиридин-2(3H)-илидиен)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата, соединения 178 (1,1 г, 1,05 ммоль) в MeOH (6 мл) и THF (6 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (132 мг, 3,14 ммоль), растворенный в воде (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель удаляли, и остаток разбавляли в воде и промывали с помощью EtOAc. Водный слой подкисляли 0,5 N раствором HCl, и полученный осадок фильтровали и сушили с получением (Z)-1-(5-(5-((3-(4-(2-амино-7-(3-((третбутилдиметил-силил)окси)-пропокси)-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-бутил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]пиридин-2(3H)-илидиен)-карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты, соединения 179 (0,90 г, 91% выход) в виде белого твердого вещества. Также присутствовало 30% продукта после удаления с него защитной группы TBS. ESI-MS: $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{N}_{12}\text{O}_7\text{SSi}$ (M+H): рассчитанная 943,44, обнаруженная: 943,50.

[690] Стадия M. К перемешиваемому раствору полученной (Z)-1-(5-(5-((3-(4-(2-амино-7-(3-((третбутилдиметилсилил)окси)-пропокси)-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-6-карбамоилтиазоло[4,5-b]пиридин-2(3H)-илидиен)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты, соединения 179 (900 мг, 0,95 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NATU (522 мг, 1,36 ммоль), DIPEA (1,6 мл, 9,54 ммоль) и DMAP (90 мг, приближенно), и смесь нагревали до 60°C и

перемешивали в атмосфере азота в течение 24 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток перемешивали в воде в течение 15 минут. Полученные твердые вещества суспендировали в EtOH и нагревали до 80°C в течение 30 минут, затем быстро фильтровали и сушили с получением (Z)-26-(3-((третбутилдиметил-силил)окси)пропокси)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-додекагидро-7H-бензо[4,5]-имидазо-[1,2-а]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1]пиридо[2',3':4,5]-тиазоло[2,3-р][1,3,6,15,17]пентаазаациклогеникозин-3,24-дикарбоксамида, соединения 180 (600 мг, 68% выход). ESI-MS: C₄₅H₆₁N₁₂O₆SSi (M+H): рассчитанная 925,42, обнаруженная: 925,40.

[691] Стадия N. К суспензии (Z)-26-(3-((третбутилдиметил-силил)окси)пропокси)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-додекагидро-7H-бензо[4,5]-имидазо[1,2-а]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1]пиридо[2',3':4,5]тиазоло-[2,3-р][1,3,6,15,17]пентаазаациклогеникозин-3,24-дикарбоксамида, соединения 180 (50 мг, 0,054 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 0,2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали с помощью MeOH с получением (Z)-8-этил-26-(3-гидроксипропокси)-10,18-диметил-7,20-диоксо-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-додекагидро-7H-бензо[4,5]-имидазо[1,2-а]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1]пиридо[2',3':4,5]тиазоло-[2,3-р][1,3,6,15,17]пентаазаациклогеникозин-3,24-дикарбоксамида, соединения 181 (10 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ESI-MS: C₃₉H₄₇N₁₂O₆S (M+H): рассчитанная 811,34, обнаруженная: 811,40.

Пример 53. Активация сигнального пути стимулятора генов интерферона (STING) человека в клетках линии THP1.

[692] Использовали клетки моноцитов человека THP1-Dual™ с гомозиготным аллелем HAQ, известным как природный вариант аллеля STING, встречающийся примерно у 20% человеческой популяции (Invivogen), которые были сконструированы с двумя независимыми репортерными системами генов: репортерным геном, секретируемым эмбриональной щелочной фосфатазой (SEAP) для активности NFκB, и секретируемым репортерным геном люциферазы для активности регуляторного фактора интерферона 3 (IRF3). Инкубировали 4×10⁵ клеток THP1-Dual™ с тестируемыми соединениями на стадиях с 5-кратным титрованием от 1 до 0,0128 мкМ в среде RPMI с 10% FBS в течение 24 часов при 37°C с 5% CO₂. Надосадочные жидкости клеточных культур (20 мкл) из каждого инкубированного образца добавляли к ресуспендированному раствору QUANTI-Blue™ (Invivogen, 180 мкл) в каждую лунку 96-луночного плоскодонного планшета, затем инкубировали в течение 2 часов. Уровни NFκB оценивали на спектрофотометре при 620-655 нм.

[693] Для оценки уровней репортера IRF3, надосадочные жидкости клеточных культур (20 мкл) из каждого инкубированного образца добавляли к раствору для анализа QUANTI-Luc™ (Invivogen, 50 мкл), и измеряли люминесценцию на спектрофотометре SpectraMax M3 (Molecular Devices).

[694] Уровни репортеров NFκB и IRF3 также определяли для клеток THP1-Dual™ KI-hSTING-H232 и клеток THP1-Dual™ KI-hSTING-R232. Клетки THP1-Dual™ KI-hSTING-H232 (гаплотип R232H) генерировали из клеток THP1-Dual™ KO-STING путем нокинга лишенной интронов кодирующей последовательности (от ATG до TGA) варианта R232H STING человека (Invivogen). R232H был идентифицирован как как природный вариант аллеля STING, встречающийся приблизительно у 14% человеческой популяции. Клетки THP1-Dual™ KI-hSTING-R232 (гаплотип R232) генерировали из клеток THP1-Dual™ KO-STING путем нокинга лишенной интронов кодирующей последовательности (от ATG до TGA) варианта R232 hSTING. Геномные исследования указывают на то, что этот вариант, который содержит аргинин в положении 232 (R232), является самым распространенным вариантом, встречающимся (гомозиготный аллель) у приблизительно у 45- 58% человеческой популяции.

[695] Величины EC₅₀ определяли из кривой зависимости "доза-эффект" с использованием референсных соединений. В таблице 2a представлены данные по индуцированию репортера IRF3 клетками человеческих моноцитов THP1-Dual™, и в таблице 2b представлены данные по индуцированию репортера IRF3 клетками THP1-Dual™ KI-hSTING-H232 и клетками THP1-Dual™ KI-hSTING-R232 ("А" обозначает <30 нМ; "В" обозначает ≥30 нМ и <100 нМ; "С" обозначает ≥100 нМ).

Таблица 2a

Пример №	Соединение №	EC ₅₀
1	9	В
22	43	А
25	53	С
10	18	В
26	63	С
28	65	А
29	66	С
32	69	С
45	95	В
47	97	С
48	109	В
50	146	С
50a	148	С
51	167	С

Таблица 2b

Пример №	Соединение №	EC ₅₀	EC ₅₀
		(клетки THP1-Dual™ KI-hSTING-H232)	(клетки THP1-Dual™ KI-hSTING-R232)
1	9	A	A
26	63	A	A
29	66	C	A
32	69	A	A
45	95	A	A
48	109	A	A
50	146	A	A
50a	148	A	A
51	167	B	B

Пример 54. Активация сигнального пути стимулятора генов интерферона (STING) человека в пермеабилizированных клетках линии THP1.

[696] 4×10⁵ клеток THP1-Dual™ (NF-κB-SEAP и IRF-Lucia репортерный ген люциферазы моноцитов, Invivogen) инкубировали с испытуемыми соединениями на стадиях с 5-кратным титрованием от 1 до 12,8 нМ в пермеабилizированном буфере (50 мМ HEPES pH 7,0, 100 мМ KCl, 3 мМ MgCl₂, 85 мМ сахараза, 0,2% BSA, 1 мМ ATP, 0,1 мМ GTP, 0,1 мМ TTP, 1 мкг/мл дигитонин) в течение 30 минут на льду. Клетки затем промывали и инкубировали в свежей среде RPMI с 10% FBS при 37°C с 5% CO₂ в течение 24 часов. Собирали надосадочные жидкости клеточной культуры из каждого образца, и оценивали NFκB и IRF3, как было указано выше. В таблице 3 приведены результаты по индуцированию IRF3 ("A" обозначает < 1 мкМ; "B" обозначает ≥1 мкМ и <50 мкМ; "C" обозначает ≥50 мкМ).

Таблица 3

Пример №	Соединение №	IRF3 EC ₅₀
1	9	A
2	10	A
3	11	B
4	12	B
5	13	C
6	14	C
7	15	C
8	16	C
9	17	C

10	18	A
11	19	A
12	26	A
13	27	C
14	28	C
15	36	A
16	37	A
17	38	A
18	39	A
19	40	A
20	41	C
22	43	A
23	51	A
24	52	A
25	53	A
26	63	A
27	64	C
28	65	A
29	66	A
30	67	A
33	70	C
34	71	B
38	75	C
39	76	A
40	84	A
41	85	B
42	89	A
43	90	A
44	94	A
45	95	A
46	96	A
47	97	A
48	109	A
49	110	A

	111	A
	112	A
	113	B
	114	B
	115	A
	122	A
	123	A
	125	A
	126	A
	128	A
	129	B
	130	B
	131	B
	132	B
	133	B
	134	A
	135	B
	136	C
	137	C
	138	C
	139	C
	140	A
	141	B
	142	A
	143	A
	144	C
	145	C
50	146	A
	147	B
50a	148	A
	149	A
	150	A
	151	A
	155	A

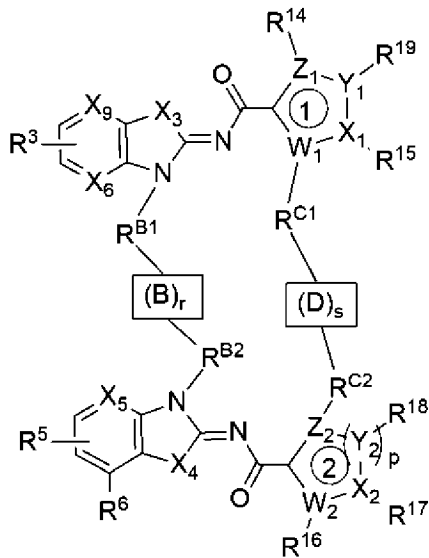
ЭКВИВАЛЕНТЫ

[697] Подробности одного или более вариантов осуществления изобретения представлены в приведенном выше описании. Несмотря на то, что любые методы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем изобретении, могут быть применены на практике или при испытании настоящего изобретения, тем не менее, в изобретении описаны предпочтительные методы и материалы. При ознакомлении с описанием и формулой изобретения могут стать очевидными и другие отличительные признаки, цели и преимущества изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают в себя и формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют значения, которые являются общепринятыми для обычного специалиста в области техники, к которой относится данное изобретение. Полное содержание всех цитируемых в данном изобретении патентов и публикаций включены в настоящее изобретение путем ссылок на них.

[698] Представленное выше описание выполняет только роль иллюстрации, и никоим образом не ограничивает объем изобретения, который определяется прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IA')



(IA')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

$W_1, X_1, Y_1, Z_1, W_2, X_2, Y_2$ и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C или N;

X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S или NR^f ;

X_5 представляет собой N или CR^{A2} ;

X_6 представляет собой N или CR^{A1} ;

X_9 представляет собой N или CR^4 ;

r и s каждый независимо представляет собой 0 или 1;

p представляет собой 1 или 2;

суммарно r и s составляют 1 или 2;

R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H, галоген, amino, amino(C_{1-4} алкил)-, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2 R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо

выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, амина, $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $(C_{1-6}$ алкил) $(C_{1-6}$ алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген $(C_{1-6}$ алкил), гидроксид- $(C_{1-4}$ алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, галоген $(C_{1-4}$ алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид- $(C_{2-4}$ алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^II)_2$, C_{1-4} алкил- $(C_{1-4}$ алкокси) и C_{1-4} алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-;

когда g представляет собой 0, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой H, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, галоген $(C_{1-6}$ алкил), необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил,

где указанный необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, нитро-, $-R^c$, $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^II)_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^c$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$ и $-NR^d SO_2R^c$;

когда s представляет собой 0, R^{C1} отсутствует, представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкил, и R^{C2} отсутствует или представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенная C_{1-4} алкильная группа необязательно замещена с помощью заместителя, выбранного из $-OR^c$, $-NR^c R^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NR^c R^d$ и $-OCONR^c R^d$;

когда g представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и B, взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует связывающую группу, где B представляет собой химическую связь или B представляет собой -галоген $(C_{1-10}$ алкил)-, необязательно замещенный $-C_{1-10}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_{2-10}$ алкенил-, необязательно замещенный $-C_{2-10}$ алкинил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-6}$ алкил- NR^a-C_{1-6} алкил-, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил- $(C_{3-6}$ циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил- $(4-6$ членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- или необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил- $(5-6$ членный гетероарил)- C_{1-4} алкил-,

где алкильный фрагмент указанного необязательно замещенного $-C_{1-10}$ алкил-, необязательно замещенного $-C_{2-10}$ алкенил-, необязательно замещенного $-C_{2-10}$ алкинил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$

алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-фенил-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- или необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(5-6 членный гетероарил-C₁₋₄ алкил)- необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C₁₋₄ алкил), -ОН, -О-Р(О)(ОН)₂, -О-Р(О)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c и -NR^dSO₂R^c и

C₃₋₆ циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-фенил-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- или необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(5-6 членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, -О-Р(О)(ОН)₂, -О-Р(О)(OR^IR^{II})₂, amino, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, C₁₋₄ алкила, галоген(C₁₋₄ алкил), галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидрокси-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-О-Р(О)(ОН)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-О-Р(О)(R^IR^{II})₂ и C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-;

когда s представляет собой 1, W₁ и Z₂ каждый независимо представляет собой С и N, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и D, взятый вместе с R^{C1} и R^{C2}, образует связывающую группу, где D представляет собой -галоген(C₁₋₁₂ алкил)-, необязательно замещенный -C₁₋₁₂ алкил-, необязательно замещенный -C₂₋₁₂ алкенил-, необязательно замещенный -C₂₋₁₂ алкинил-, необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-О-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-фенил-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- или необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-(5-6 членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил-,

где алкильный фрагмент указанного необязательно замещенного -C₁₋₁₂ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкенил-, необязательно замещенного -C₂₋₁₂ алкинил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-О-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-фенил-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₆ алкил- или необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-(5-6 членный гетероарил)-C₁₋₆ алкил- необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C₁₋₄ алкил), -ОН, -О-Р(О)(ОН)₂, -О-Р(О)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -

CO_2H , $-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-\text{SOR}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^c\text{R}^d$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OCONH}_2$, $-\text{OCONR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^d\text{COR}^c$, $-\text{NR}^d\text{SOR}^c$, $-\text{NR}^d\text{CO}_2\text{R}^c$ и $-\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^c$ и

C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного $-\text{C}_{1-6}$ алкил-(C_{3-6} циклоалкил)- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-6}$ алкил-фенил- C_{1-6} алкил-, необязательно замещенного $-\text{C}_{1-6}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-6} алкил- или необязательно замещенного $-\text{C}_{1-6}$ алкил-(5-6 членный гетероарил)- C_{1-6} алкил- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-\text{O-P(O)(OH)}_2$, $\text{O-P(O)(R}^I\text{R}^{II})_2$, amino, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкила, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси-(C_{2-4} алкокси)-, -(C_{2-4} алкокси)- O-P(O)(OH)_2 , -(C_{2-4} алкокси)- $\text{O-P(O)(R}^I\text{R}^{II})_2$ и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-;

R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-\text{CON(R}^d\text{)(R}^f\text{)}$, $-\text{CH}_2\text{N(R}^d\text{)(R}^f\text{)}$, $-\text{N(R}^d\text{)(R}^f\text{)}$, $-\text{N(R}^d\text{)CO(R}^f\text{)}$, $-\text{CH}_2\text{N(R}^d\text{)CO(R}^f\text{)}$, или

один из R^3 и R^5 представляет собой $-\text{CON(R}^d\text{)(R}^f\text{)}$, $-\text{CH}_2\text{N(R}^d\text{)(R}^f\text{)}$, $-\text{N(R}^d\text{)(R}^f\text{)}$, $-\text{N(R}^d\text{)CO(R}^f\text{)}$ или $-\text{CH}_2\text{N(R}^d\text{)CO(R}^f\text{)}$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой H, COOH или $-\text{CO}_2\text{R}^c$;

R^4 и R^6 каждые независимо выбирают из H, галогена, галоген(C_{1-6} алкил), галоген(C_{1-6} алкокси)-, гидрокси, $-\text{O-P(O)(OH)}_2$, $\text{O-P(O)(R}^I\text{R}^{II})_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{COR}^c$, $-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-\text{N(R}^d\text{)COR}^c$, $-\text{N(R}^d\text{)SO}_2\text{R}^c$, $-\text{N(R}^g\text{)SO}_2(\text{C}_{1-2}$ алкил)- $\text{N(R}^h\text{)(R}^f\text{)}$, $-\text{N(R}^g\text{)CO}(\text{C}_{1-2}$ алкил)- $\text{N(R}^h\text{)(R}^f\text{)}$, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из $-\text{OH}$, $-\text{O-P(O)(OH)}_2$, $-\text{O-P(O)(R}^I\text{R}^{II})_2$, $-\text{OR}^c$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-\text{OCOR}^c$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-\text{SOR}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^c\text{R}^d$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OCONH}_2$, $-\text{OCONR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^d\text{COR}^c$, $-\text{NR}^d\text{SOR}^c$, $-\text{NR}^d\text{CO}_2\text{R}^c$, $-\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^c$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероциклоалкила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидрокси, $-\text{O-P(O)(OH)}_2$, $-\text{O-P(O)(R}^I\text{R}^{II})_2$, amino, (C_{1-4} алкил)амино-, (C_{1-4} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкила, галоген(C_{1-4} алкил), гидрокси-(C_{1-4} алкил)-, -(C_{1-4} алкил)- O-P(O)(OH)_2 , -(C_{1-4} алкил)- $\text{O-P(O)(R}^I\text{R}^{II})_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидрокси-(C_{2-4} алкокси)-, -(C_{2-4} алкокси)- O-P(O)(OH)_2 , -(C_{2-4} алкокси)- $\text{O-P(O)(R}^I\text{R}^{II})_2$, C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-, $-\text{COR}^d$, $-\text{CON(R}^d\text{)(R}^f\text{)}$ и $-\text{CO}_2\text{R}^d$,

R^{14} отсутствует, представляет собой H, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

R^{16} отсутствует, представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкил;

R^{15} и R^{17} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, или R^{15} и R^{19} взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо; или R^{16} и R^{17} взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо;

R^{18} и R^{19} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H, галоген, необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, или R^{17} и R^{18} взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо;

R^a представляет собой H, $-R^c$, $-COR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-CH_2-CO_2R^c$ или $-SO_2NR^cR^d$;

каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)-OH, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-(C₁₋₄ алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)-N(R^e)(R^f), $-(C_{1-4}$ алкил)-O-CO(C₁₋₄ алкил), или $-(C_{1-4}$ алкил)-CO-O-(C₁₋₄ алкил);

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)-OH, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(OH)₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, $-(C_{1-4}$ алкил)-O-(C₁₋₄ алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)-N(R^e)(R^f), $-(C_{1-4}$ алкил)-O-CO(C₁₋₄ алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)-CO-O-(C₁₋₄ алкил), необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный 9-10 членный гетероарил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-фенил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-5-6 членный гетероарил или необязательно замещенный $-C_{1-4}$ алкил-9-10 членный гетероарил,

где C_{3-6} циклоалкил, фенил, 4-6 членный гетероциклоалкил, 5-6 членный гетероарил или 9-10 членный гетероарильный фрагмент указанного необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного 9-10 членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-фенила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-4-6 членного гетероциклоалкила,

необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-5-6 членного гетероарила или необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-9-10 членного гетероарила необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $(C_{1-4}$ алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкила, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид-(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

каждый R^d независимо представляет собой H, гидроксид или C_{1-4} алкил;

каждый R^e независимо представляет собой H, $(C_{1-4}$ алкил), $-CO(C_{1-4}$ алкил), $-OCO(C_{1-4}$ алкил), $-CO_2(C_{1-4}$ алкил), $-(C_{1-4}$ алкил)амино-, $-(C_{1-4}$ алкил)- C_{1-4} алкокси-, $-CO$ -(необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил), $-CO$ -(C_{1-4} алкил)- (необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил), $-CO$ -(необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил), $-CO$ -(C_{1-4} алкил)- (необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил),

где необязательно замещенный 5-6 членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $(C_{1-4}$ алкил)(C_{1-4} алкил)амино-, C_{1-4} алкил, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксид-(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси) $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксид или $(C_{1-4}$ алкил);

R^g и R^h каждый независимо представляет собой H или $(C_{1-4}$ алкил), или R^g и R^h , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо; и

каждый R^I и R^{II} независимо представляют собой $(C_{1-6}$ алкил)окси-;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S, или X_9 представляет собой N; или

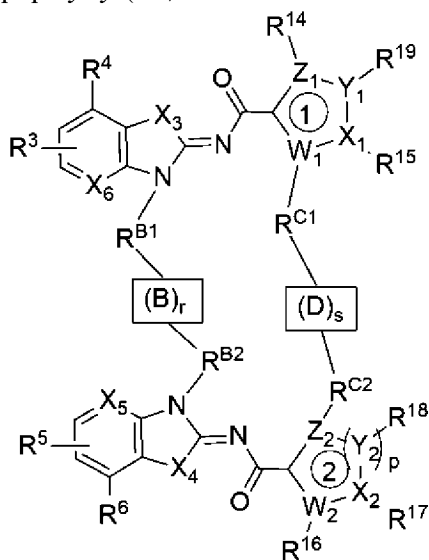
(ii) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждые представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, где R^c представляет собой H; или

(iii) когда s представляет собой 0, r представляет собой 1, (a) Z_1 и Y_1 каждые представляют собой N, W_1 и X_1 каждые представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждые представляют собой N, W_2 и X_2 каждые представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждые представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждые представляют собой C; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 , и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксильный, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксильного, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксильного, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, $-(C_{1-6}$ алкил)- NH_2 , галоген(C_{1-6} алкил), гидроксильный(C_{1-4} алкил)-, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{1-4}$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксильный(C_{2-4} алкокси)-, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_{2-4}$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-C_{1-4}$ алкил-(C_{1-4} алкокси) и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

2. Соединение по п. 1, где, когда s представляет собой 0, и r представляет собой 1, то тогда по меньшей мере один из X_3 и X_4 представляет собой S, или, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 и X_9 представляет собой N.

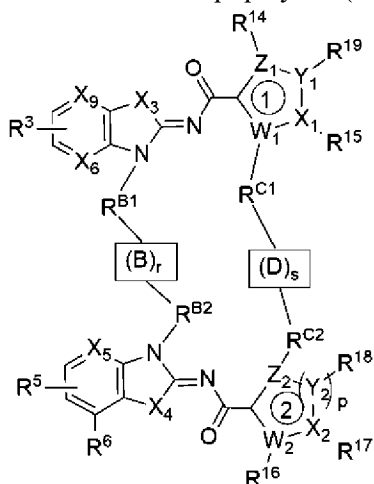
3. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где соединение имеет формулу (IA):



(IA),

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

4. Соединение формулы (I')



(I')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

$W_1, X_1, Y_1, Z_1, W_2, X_2, Y_2, Z_2, r, s, X_3, X_4, X_5, X_6, X_9, R^3, R^5, R^{14}, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^I$ и R^{II} каждые независимо определены для формулы (IA');

когда r представляет собой 0, R^{B1} и R^{B2} каждые независимо определены для формулы (IA');

когда s представляет собой 0, R^{C1} определен для формулы (IA');

когда r представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и B , взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует связывающую группу, где B представляет собой химическую связь или B определена для формулы (IA');

когда s представляет собой 1, W_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой C и N , R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и D , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где D определен для формулы (IA');

R^{16} отсутствует, представляет собой H , галоген или C_{1-4} алкил;

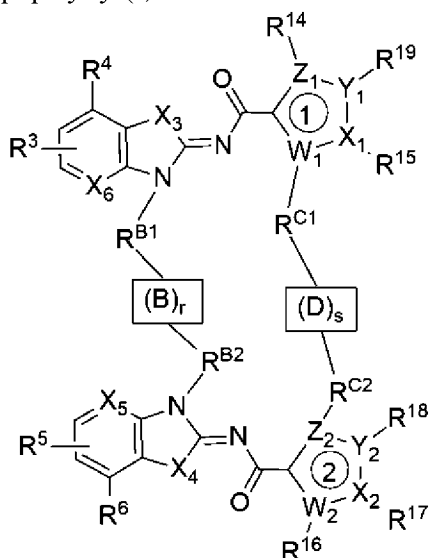
R^{15} и R^{17} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H , циклопропил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$; или R^{15} и R^{19} , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо;

R^{18} и R^{19} каждые независимо определены для формулы (IA'); или R^{17} и R^{18} взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо;

R^g и R^h каждые независимо определены для формулы (IA'), или R^g и R^h , взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо; и

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii) формулы (IA').

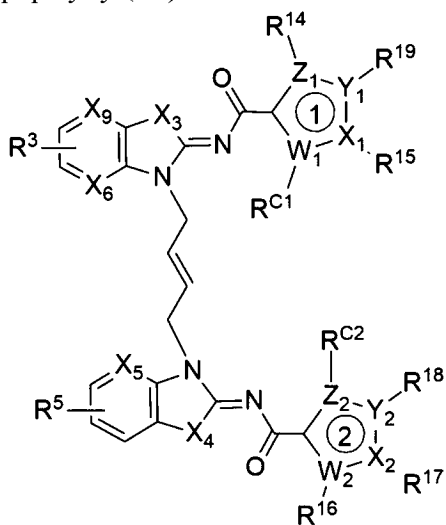
5. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где соединение имеет формулу (I):



(I),

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

6. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где соединение имеет формулу (V')



(V')

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_1 , Y_2 , Z_1 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

X_1 , X_2 , W_1 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S или NR^f ;

X_5 представляет собой N или CR^{A2} ;

X_6 представляет собой N или CR^{A1} ;

X_9 представляет собой N или CH;

R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-\text{CON}(R^d)(R^f)$, $-\text{CH}_2\text{N}(R^d)(R^f)$, $-\text{N}(R^d)(R^f)$, $-\text{N}(R^d)\text{CO}(R^f)$, $-\text{CH}_2\text{N}(R^d)\text{CO}(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет собой $-\text{CON}(R^d)(R^f)$, $-\text{CH}_2\text{N}(R^d)(R^f)$, $-\text{N}(R^d)(R^f)$, $-\text{N}(R^d)\text{CO}(R^f)$ или $-\text{CH}_2\text{N}(R^d)\text{CO}(R^f)$, а другой из R^3 и R^5 представляет собой H, $-\text{COOH}$ или $-\text{CO}_2R^c$;

R^c представляет собой C_{1-4} алкил;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет собой H, галоген, амина, амина(C_{1-4} алкил)-, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксид, C_{1-4} алкоксид, $-\text{N}(R^e)(R^f)$, $-\text{CO}_2(R^f)$, $-\text{CON}(R^e)(R^f)$ и $-\text{COOH}$;

каждый R^d независимо представляет собой H, гидроксид или C_{1-4} алкил;

R^e выбирают из H, (C_{1-4} алкил), $-\text{CO}(C_{1-4}$ алкил), $-\text{OCO}(C_{1-4}$ алкил) и $-\text{CO}_2(C_{1-4}$ алкил);

каждый R^f независимо представляет собой H, гидроксид или (C_{1-4} алкил);

R^{14} и R^{C2} каждая независимо отсутствуют или представляют собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-\text{OR}^c$, $-\text{NR}^cR^d$, $-\text{CO}_2R^c$, $-\text{CONR}^cR^d$, $-\text{SO}_2\text{NR}^cR^d$ и $-\text{OCONR}^cR^d$;

R^{16} и R^{C1} каждая независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил; и

R^{15} , R^{17} , R^{18} или R^{19} каждая независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-\text{OR}^c$, $-\text{NR}^cR^d$, $-\text{CO}_2R^c$, $-\text{CONR}^cR^d$, $-\text{SO}_2\text{NR}^cR^d$ и $-\text{OCONR}^cR^d$;

при условии, что применяется, по меньшей мере, один из пунктов (i), (ii) или (iii):

(i) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждая представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждая представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждая представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждая представляют собой C; или (c) Z_1 и Y_1 каждая представляют собой N, W_1 и X_1 каждая представляют собой C; или (d) Z_2 и Y_2 каждая представляют собой N, W_2 и X_2 каждая представляют собой C; или (e) W_1 и X_1 каждая представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждая представляют собой C; или (f) W_2 и X_2 каждая представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждая представляют собой C, то тогда, по меньшей мере, один из X_3 и X_4 представляет собой S; или X_9 представляет собой N; или

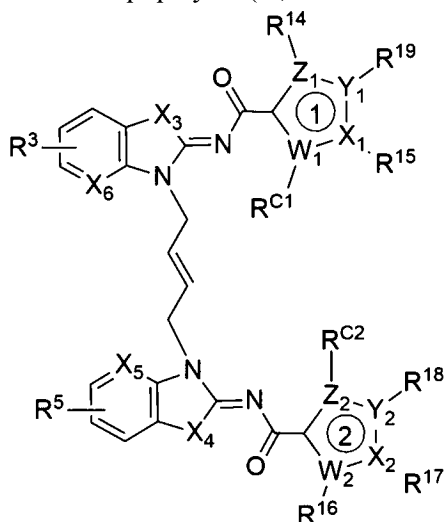
(ii) когда (a) Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждая представляют собой N, W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждая представляют собой C; или (b) W_1 , W_2 , X_1 и X_2 каждая представляют собой N, Z_1 , Z_2 , Y_1 и Y_2 каждая представляют собой C, то тогда R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью галогена, $-\text{OR}^c$, $-\text{NR}^cR^d$, $-\text{CO}_2R^c$, $-\text{CONR}^cR^d$, $-\text{SO}_2\text{NR}^cR^d$ и $-\text{OCONR}^cR^d$, где R^c представляет собой H; или

(iii) когда (a) Z_1 и Y_1 каждая представляют собой N, W_1 и X_1 каждая представляют собой C; или (b) Z_2 и Y_2 каждая представляют собой N, W_2 и X_2 каждая представляют собой C; или (c) W_1 и X_1 каждая представляют собой N, Z_1 и Y_1 каждая представляют

собой С; или (d) W_2 и X_2 каждые представляют собой N, Z_2 и Y_2 каждые представляют собой С, то тогда, по меньшей мере, один из X_5 , X_6 , и X_9 представляет собой N, и R^{A1} или R^{A2} представляет собой галоген, гидроксид, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксид, C_{1-4} алкоксид, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$ и $-COOH$.

7. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где соединение принадлежит к формуле (V):



(V),

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

8. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где W_1 , X_1 , Y_1 и Z_1 каждый независимо представляет собой O, S, C или N.

9. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где W_1 представляют собой O или C.

10. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_1 представляет собой C и N.

11. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где Y_1 представляет собой C и N.

12. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где Z_1 представляют собой O или C.

13. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где W_2 , X_2 , Y_2 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C или N.

14. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где W_2 представляют собой O или C.

15. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_2 представляет собой C и N.

16. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где Y_2 представляет собой C и N.

17. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где Z_2 представляют собой O или S.

18. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S или NR^f .

19. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_3 представляет собой S.

20. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_3 представляет собой NR^f .

21. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_4 представляет собой S.

22. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_4 представляет собой NR^f .

23. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где r представляет собой 1.

24. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где s представляет собой 0.

25. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где p представляет собой 1.

26. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H, галоген, гидроксигруппа, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-4} \text{ алкил})-N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-4} \text{ алкил})-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где (C_{1-6} алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из гидроксигруппы, C_{1-4} алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксигруппы, амино-, (C_{1-6} алкил)амино-, (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкил)амино-, галоген(C_{1-6} алкил), гидроксигруппа-(C_{1-4} алкил)-, галоген-(C_{1-4} алкокси)-, C_{1-4} алкокси-, гидроксигруппа-(C_{2-4} алкокси)- и C_{1-4} алкокси-(C_{1-4} алкокси)-.

27. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет собой H, галоген, (C_{1-6} алкил)окси-, гидроксигруппа(C_{2-6}

алкил)окси-, HO(O)C-(C₂₋₆ алкил)окси-, амино(C₂₋₆ алкил)окси-, гидрокси, amino, или amino(C₁₋₄ алкил)-.

28. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^{A1} и R^{A2} независимо представляют собой H, галоген, гидрокси, -OCH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂CH₂COOH, -OCH₂CH₂CH₂NH₂, -OCH₃, или -N(R^e)(R^f).

29. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^{A2} представляет собой замещенный (C₁₋₆ алкил)окси-, где (C₁₋₆ алкил) указанного замещенного (C₁₋₆ алкил)окси- замещен с помощью гидрокси.

30. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^{A2} представляет собой -OCH₂CH₂CH₂OH.

31. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где s представляет собой 0, W₁ и Z₂ каждый независимо представляет собой C и N, и R^{C1} и R^{C2} каждые независимо отсутствуют, представляют собой H или C₁₋₄ алкил.

32. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где r представляет собой 1, и R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой -CH₂-, и B, взятая вместе с R^{B1} и R^{B2}, образует связывающую группу, где B представляет собой химическую связь или B представляет собой -галоген(C₁₋₁₀алкил)-, необязательно замещенный -C₁₋₁₀ алкил-, необязательно замещенный -C₂₋₁₀ алкенил-, необязательно замещенный -C₂₋₁₀ алкинил-, необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-фенил-C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- или необязательно замещенный -C₁₋₄ алкил-(5-6 членный гетероарил) C₁₋₄ алкил-,

где алкильный фрагмент указанного необязательно замещенного -C₁₋₁₀ алкил-, необязательно замещенного -C₂₋₁₀ алкенил-, необязательно замещенного -C₂₋₁₀ алкинил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₆ алкил-NR^a-C₁₋₆ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(C₃₋₆ циклоалкил)-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-фенил-C₁₋₄ алкил-, необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил- или необязательно замещенного -C₁₋₄ алкил-(5-6 членный гетероарил-C₁₋₄ алкил)- необязательно замещен с помощью 1 или 2 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, галоген(C₁₋₄ алкил), -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^d и NR^dSO₂R^c и C₃₋₆ циклоалкила, фенила, 4-6 членного гетероциклоалкила или 5-6 членного гетероарильного фрагмента указанного необязательно замещенного C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6 членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного

5-6 членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил- $(C_{3-6}$ циклоалкил)- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-фенил- C_{1-4} алкил-, необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(4-6 членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил- или необязательно замещенного $-C_{1-4}$ алкил-(5-6 членный гетероарил) C_{1-4} алкил- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $(C_{1-4}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино-, $-C_{1-4}$ алкила, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)-, $-C_{1-4}$ алкокси-, гидроксид- $(C_{2-4}$ алкокси)- и $-C_{1-4}$ алкокси- $(C_{1-4}$ алкокси)-.

33. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где r представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и B представляет собой замещенную $-C_{1-10}$ алкил- группу или представляет собой незамещенный $-C_{1-10}$ алкил-, $-C_{2-10}$ алкенил-, $-C_{2-10}$ алкинил-, $-C_{1-6}$ алкил- $O-C_{1-6}$ алкил- или $-C_{1-6}$ алкил- NR^a-C_{1-6} алкил- группу, где указанная замещенная $-C_{1-10}$ алкил- группа замещена с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, $(C_{1-4}$ алкил)амино, $(C_{1-4}$ алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино-, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-4} алкокси)- и C_{1-4} алкокси-.

34. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где r представляет собой 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет собой $-CH_2-$, и B представляет собой $-CH=CH-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH(OH)-$ или $-CH_2N(CH_3)CH_2-$.

35. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где r представляет собой 1, B , взятая вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует $-CH_2CH=CHCH_2-$.

36. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$, $-CH_2N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)(R^f)$, $-N(R^d)CO(R^f)$ или $-CH_2N(R^d)CO(R^f)$.

37. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^3 и R^5 каждый независимо представляет собой $-CON(R^d)(R^f)$.

38. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^3 и R^5 каждые представляют собой $-CONH_2$.

39. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^4 и R^6 каждые представляют собой H .

40. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^4 и R^6 каждый независимо представляет собой галоген, галоген(C_{1-4} алкил), галоген(C_{1-6} алкокси)-, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-NH_2$, $-NR^c R^c$, $-NR^c R^d$, $-COR^c$, $-CO_2 R^c$, $-N(R^d)COR^c$, $-N(R^d)SO_2 R^c$, $-N(R^g)SO_2(C_{1-2}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_{1-2}$ алкил)- $N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), необязательно замещенный (C_{2-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино-,

где $(C_{1-6}$ алкил) указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил), необязательно замещенного (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенного $-C_{1-6}$ алкил)амино- и необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) $(C_{1-4}$ алкил)амино- необязательно замещен с

помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, OCOR^c, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6 членного гетероциклоалкила и необязательно замещенной 5-6 членной гетероарильной группы, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6 членный гетероциклоалкил или 5-6 членный гетероарил необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из галогена, гидроксид, амина, (C₁₋₄ алкил)амино-, (C₁₋₄ алкил)(C₁₋₄ алкил)амино-, C₁₋₄ алкил, галоген(C₁₋₄ алкил), гидроксид-(C₁₋₄ алкил)-, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(OH)₂, -(C₁₋₄ алкил)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген(C₁₋₄ алкокси)-, C₁₋₄ алкокси-, гидроксид-(C₂₋₄ алкокси)-, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂₋₄ алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁₋₄ алкокси-(C₁₋₄ алкокси)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) и -CO₂R^d.

41. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R¹⁴ отсутствует.

42. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R¹⁴ представляет собой галоген или необязательно замещенный C₁₋₄ алкил, где указанный необязательно замещенный C₁₋₄ алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d.

43. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R¹⁶ представляет собой H или отсутствует.

44. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R¹⁶ представляет собой C₁₋₄ алкил.

45. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R¹⁶ представляет собой этил.

46. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R¹⁵ и R¹⁷ каждые независимо отсутствуют.

47. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R¹⁵ и R¹⁷ каждый независимо представляет собой H, циклопропил, галоген или необязательно замещенный C₁₋₄ алкил, где указанный необязательно замещенный C₁₋₄ алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, -OR^c, -NR^cR^d, -CO₂R^c, -CONR^cR^d, -SO₂NR^cR^d и -OCONR^cR^d, или R¹⁵ и R¹⁹ взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

48. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R¹⁵ и R¹⁹ взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

49. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R¹⁶ и R¹⁷ взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

50. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R¹⁸ и R¹⁹ каждые независимо отсутствуют.

51. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^{18} и R^{19} каждый независимо представляет собой H, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$, или R^{17} и R^{18} взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

52. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^{18} и R^{19} каждый независимо представляет собой галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный необязательно замещенный C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, $-CH_2-CO_2R^c$ и $-OCONR^cR^d$.

53. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^{17} и R^{18} взятые вместе с атомом или атомами, через которые они присоединены, образуют 5-6 членное кольцо.

54. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} каждая независимо отсутствуют, представляют собой H или C_{1-4} алкил.

55. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_5 представляет собой N.

56. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_5 представляет собой CR^{A2} , где R^{A2} выбирают из H, галогена, $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$, $-OCH_2CH_2CH_2NH_2$, $-OCH_3$ и $-N(R^e)(R^f)$.

57. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_5 представляет собой CR^{A2} , где R^{A2} выбирают из $-OCH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2CH_2COOH$.

58. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_6 представляет собой N.

59. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_6 представляет собой CR^{A1} .

60. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_5 представляет собой N и X_6 представляет собой CR^{A1} .

61. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_6 представляет собой N и X_5 представляет собой CR^{A1} .

62. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_6 представляет собой N и X_5 представляет собой CR^{A1} , где R^{A1} представляет собой $-OCH_2CH_2CH_2OH$.

63. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой S или NR^f , где R^f представляет собой H

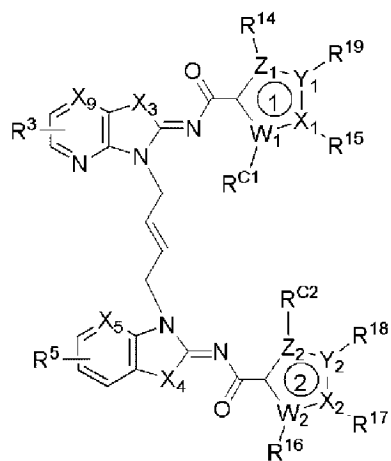
64. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_3 представляет собой S, и X_4 представляет собой NR^f , где R^f представляет собой H

65. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_9 представляет собой N.

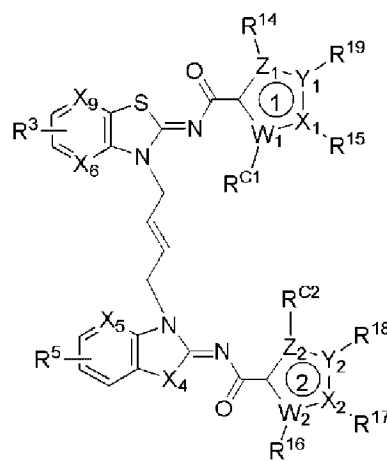
66. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_9 представляет собой CR^4 .

67. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где X_9 представляет собой CH .

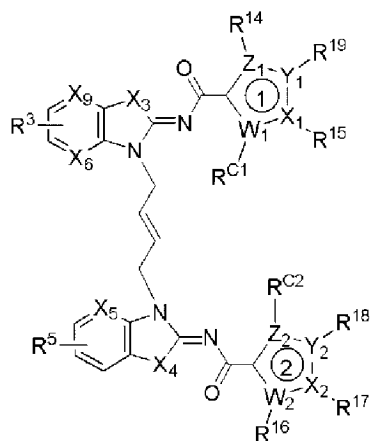
68. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение имеет формулу (V-a), формулу (V-b), формулу (V-c), формулу (V-d), формулу (V-e), формулу (V-e1) или формулу (V-e2):



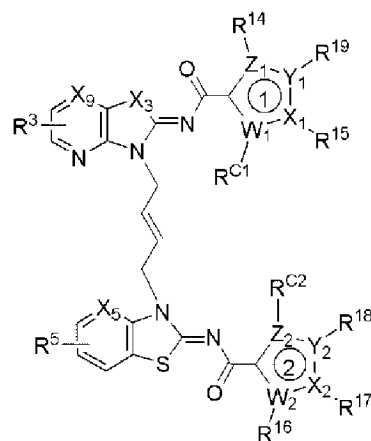
(V-a)



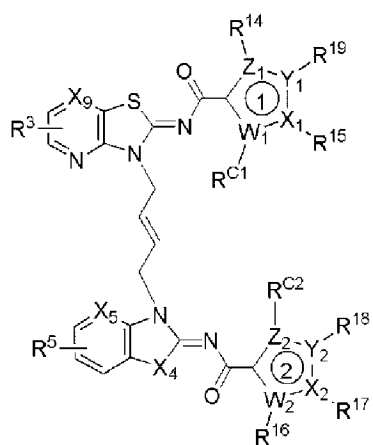
(V-b)



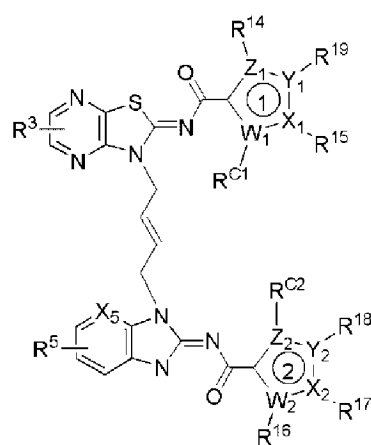
(V-c)



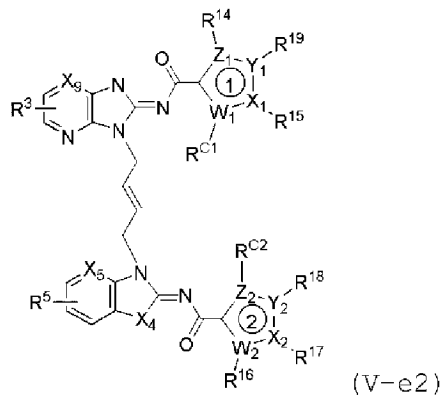
(V-d)



(V-e)



(V-e1)



или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

X_5 представляет собой N или CR^{A2} ;

X_6 представляет собой N или CR^{A1} ;

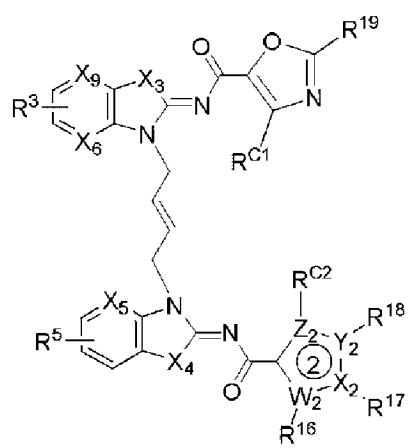
R^{A2} и R^{A1} , в случае их присутствия, каждый независимо представляет собой галоген, гидроксил, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил), замещенный (C_{1-6} алкил)окси-, необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)амино- или необязательно замещенный (C_{1-6} алкил)(C_{1-4} алкил)амино-,

где C_{1-6} алкил указанного необязательно замещенного (C_{1-6} алкил) или замещенного (C_{1-6} алкил)окси- необязательно замещен с помощью 1-4 заместителей, каждый из которых независимо выбирают из группы, включающей гидроксил, C_{1-4} алкоксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$ и $-COOH$; и

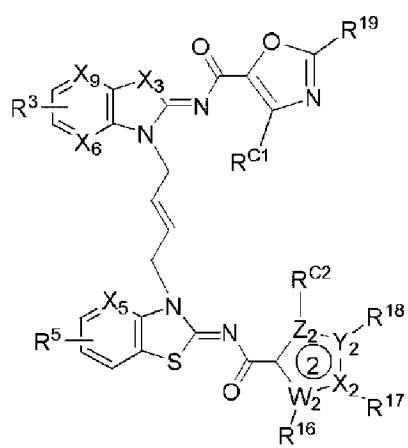
X_3 , X_4 , R^{C1} , R^{C2} , R^3 , R^5 , R^e , R^f , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , и R^{19} , каждые независимо определены в формуле (V').

69. Соединение по п. 68, где соединение имеет формулу (V-b), формулу (V-c), формулу (V-d), формулу (V-e), формулу (V-e1), или формулу (V-e2), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

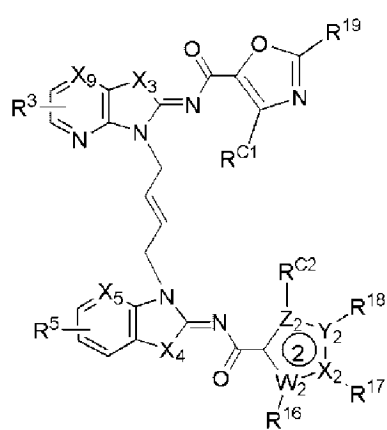
70. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение имеет формулу (V-f), формулу (V-f1), формулу (V-f2), формулу (V-f3), формулу (V-f4), формулу (V-f5), формулу (V-f6) или формулу (V-f7):



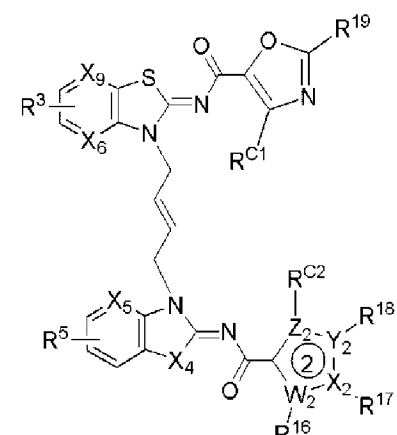
(V-f)



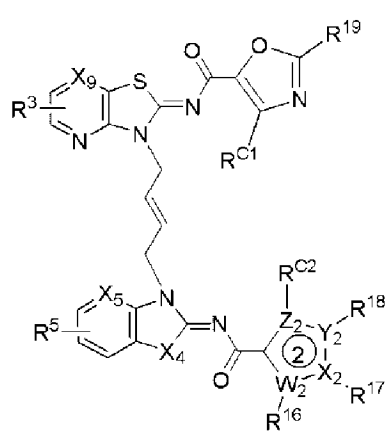
(V-f1)



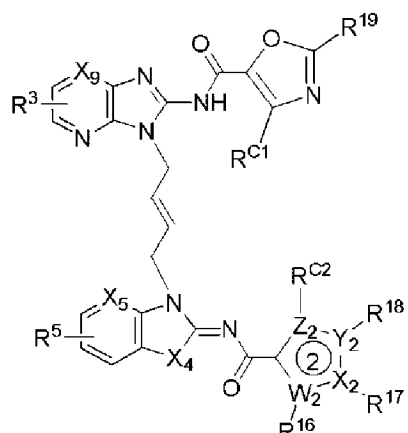
(V-f2)



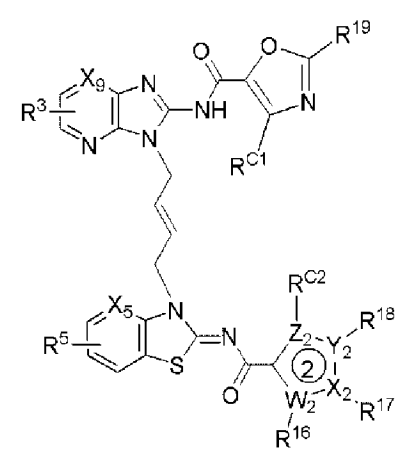
(V-f3)



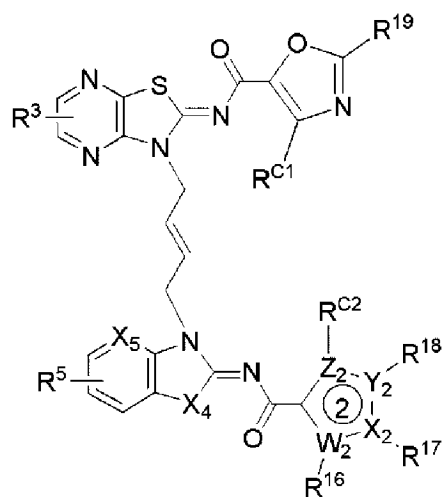
(V-f4)



(V-f5)



(V-f6)



(V-f7)

или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_2 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

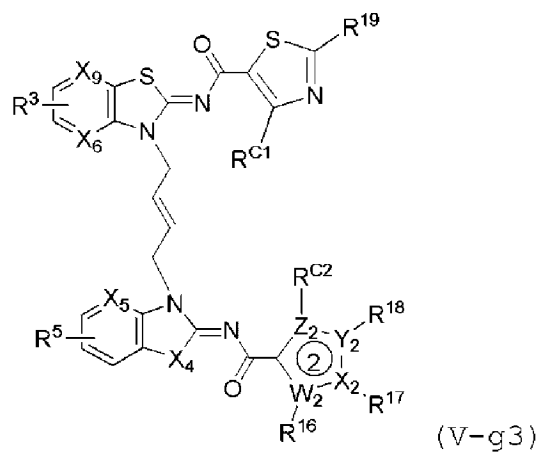
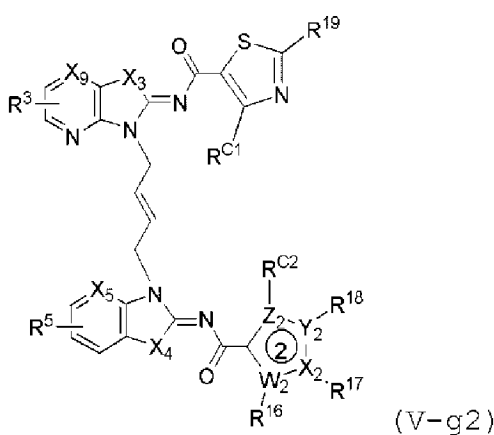
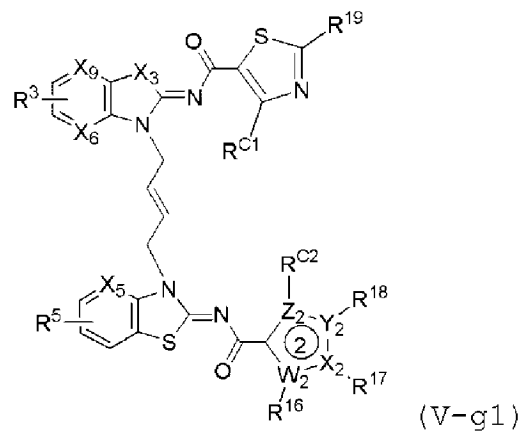
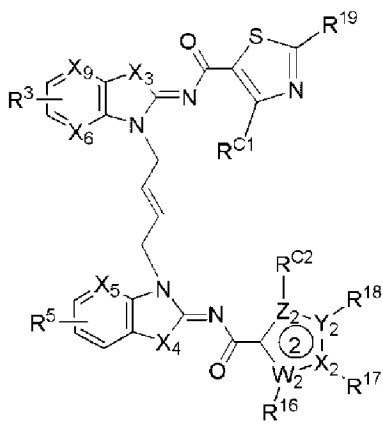
X_2 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

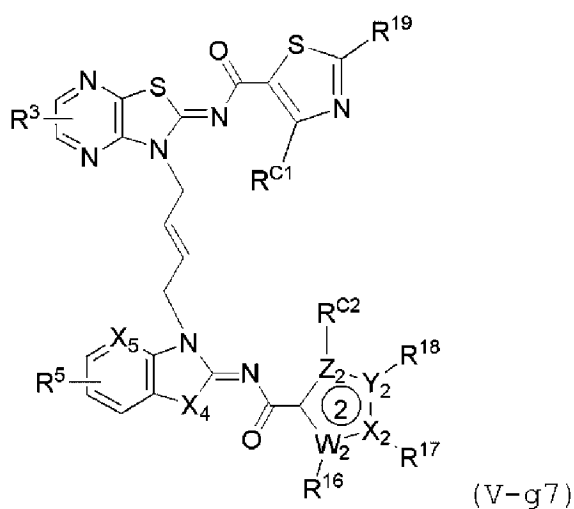
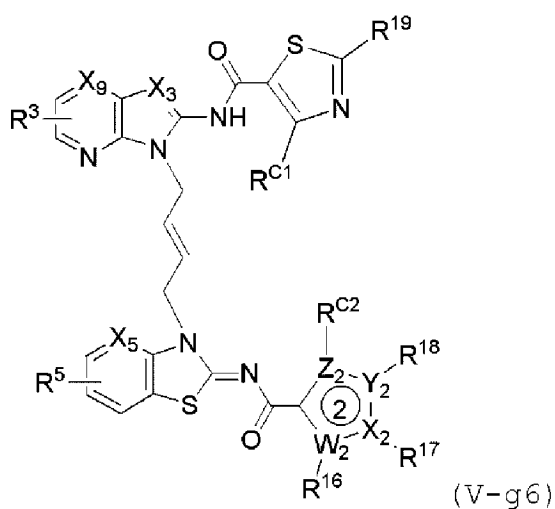
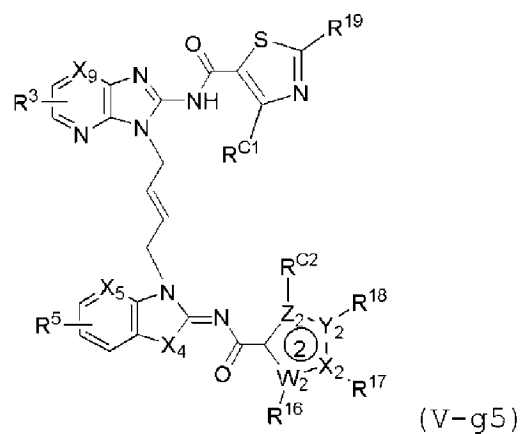
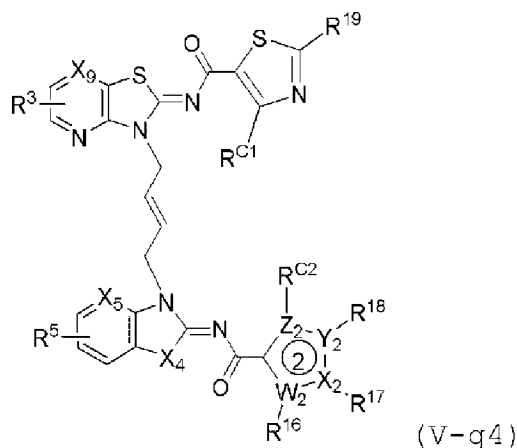
X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_9 , R^{16} , R^{C1} , R^c , R^3 , R^5 , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^d каждые независимо определены в формуле (V'); и

R^{C2} каждые независимо отсутствуют или представляют собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

71. Соединение по п. 70, где соединение имеет формулу (V-f1), формулу (V-f2), формулу (V-f3), формулу (V-f4), формулу (V-f5), формулу (V-f6) или формулу (V-f7), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

72. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение имеет формулу (V-g), формулу (V-g1), формулу (V-g2), формулу (V-g3), формулу (V-g4), формулу (V-g5), формулу (V-g6) или формулу (V-g7):





или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_2 и Z_2 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

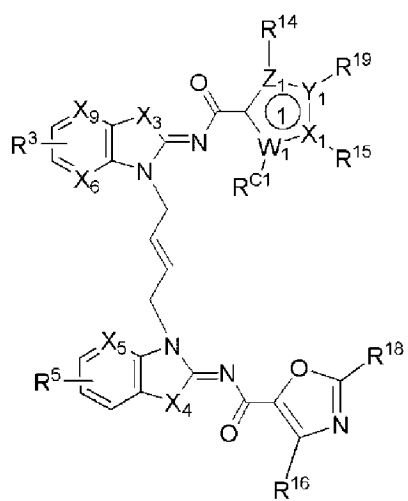
X_2 и W_2 каждый независимо представляет собой C и N;

X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_9 , R^c , R^{c1} , R^3 , R^5 , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^d каждые независимо определены в формуле (V'); и

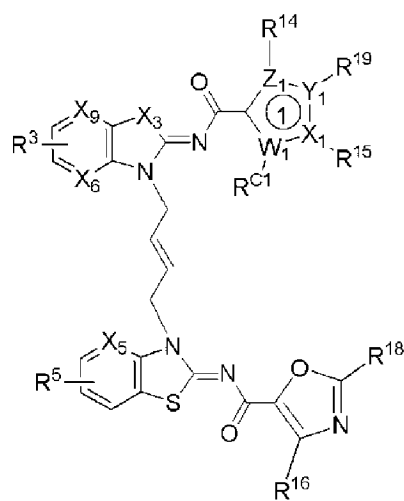
R^{c2} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

73. Соединение по п. 72, где соединение имеет формулу (V-g1), формулу (V-g2), формулу (V-g3), формулу (V-g4), формулу (V-g5), формулу (V-g6) или формулу (V-g7), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

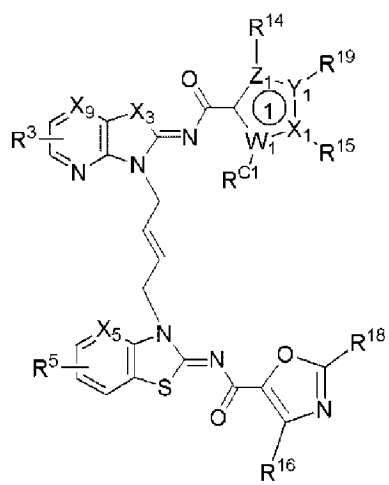
74. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение имеет формулу (V-h), формулу (V-h1), формулу (V-h2), формулу (V-h3), формулу (V-h4), формулу (V-h5), формулу (V-h6), или формулу (V-h7):



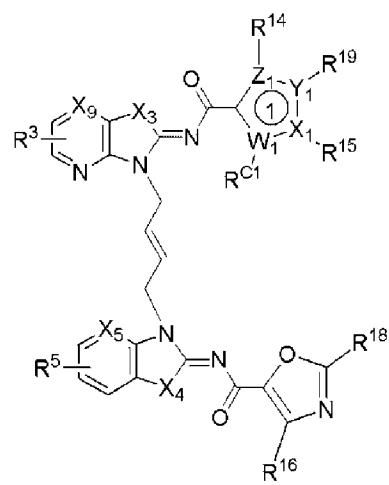
(V-h)



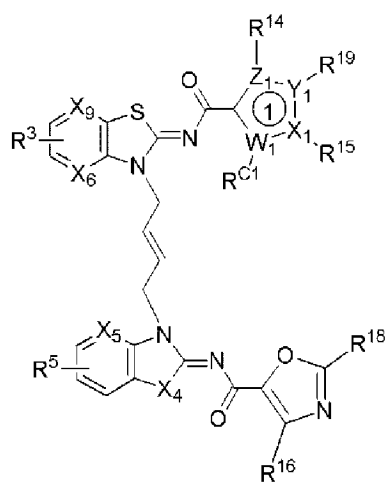
(V-h1)



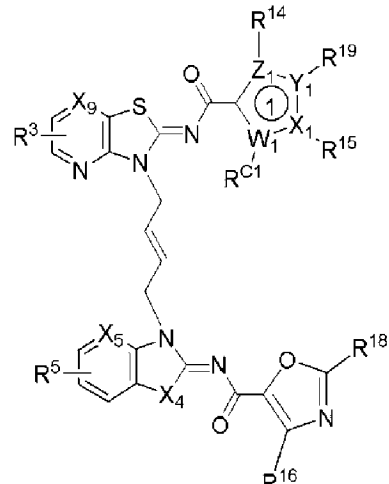
(V-h2)



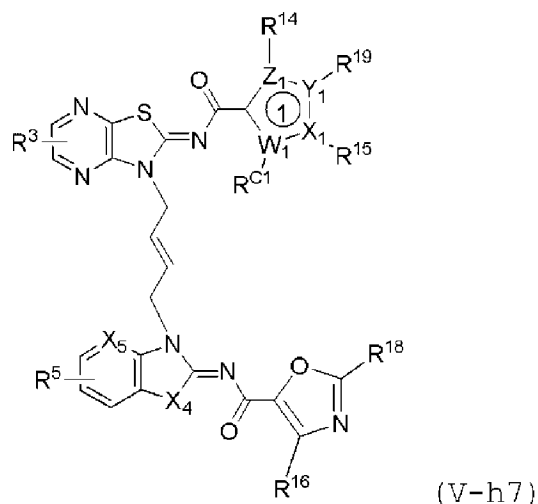
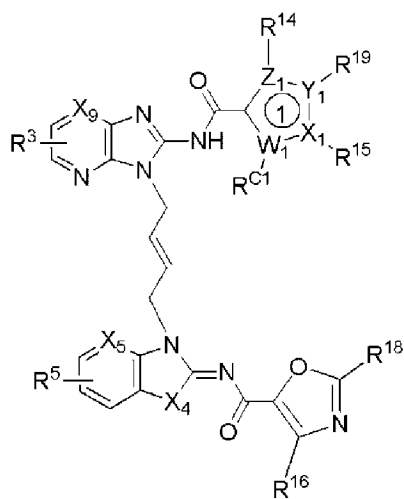
(V-h3)



(V-h4)



(V-h5)



или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

Y_1 и Z_1 каждый независимо представляет собой O, S, C и N;

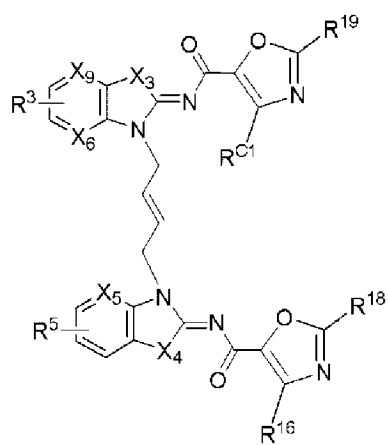
X_1 и W_1 каждый независимо представляет собой C и N;

X_5 , X_6 , X_9 , X_3 , X_4 , R^c , R^3 , R^5 , R^{16} , R^{15} , R^{18} , R^{19} , R^{C1} и R^d каждые независимо определены в формуле (V'); и

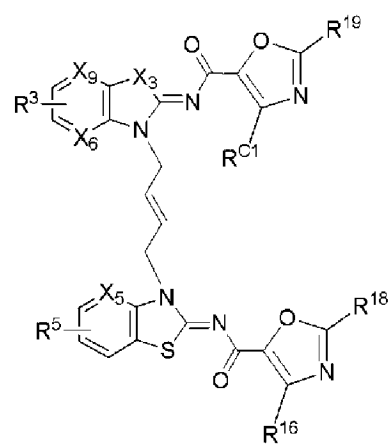
R^{14} отсутствует или представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил необязательно замещен с помощью заместителя, выбранного из галогена, $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$.

75. Соединение по п. 74, где соединение имеет формулу (V-h1), формулу (V-h2), формулу (V-h3), формулу (V-h4), формулу (V-h5), формулу (V-h6) или формулу (V-h7), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

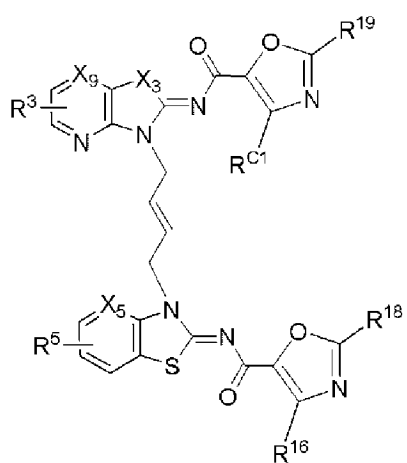
76. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где соединение принадлежит к формуле (V'), где соединение имеет формулу (V-i), формулу (V-i1), формулу (V-i2), формулу (V-i3), формулу (V-i4), формулу (V-i5), формулу (V-i6) или формулу (V-i7):



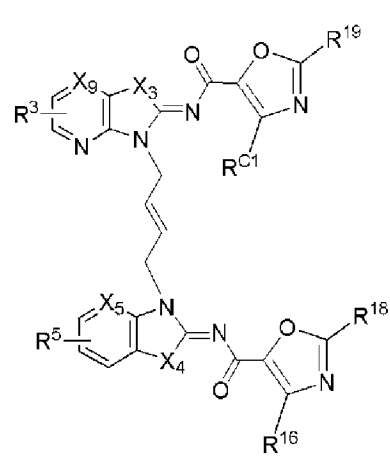
(V-i)



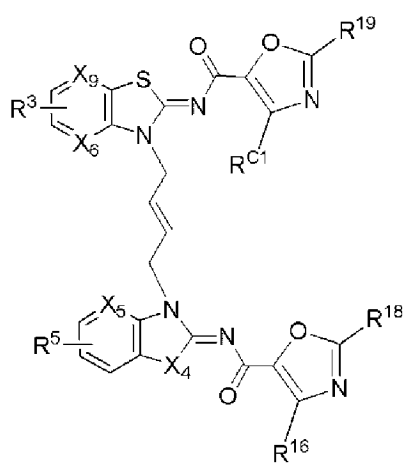
(V-i1)



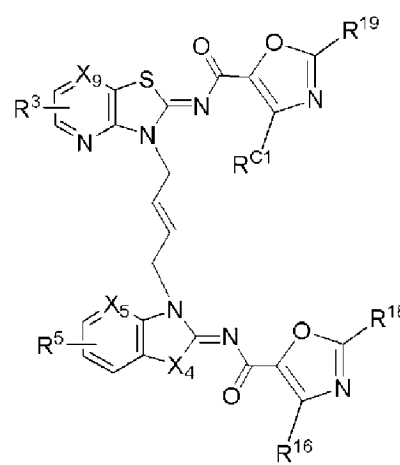
(V-i2)



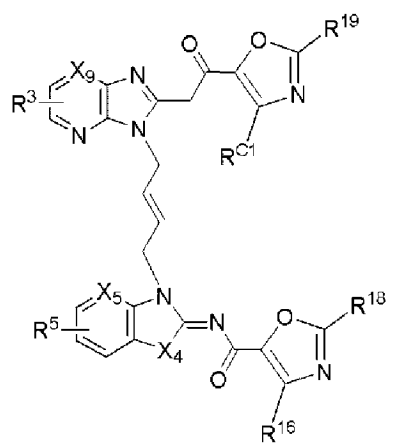
(V-i3)



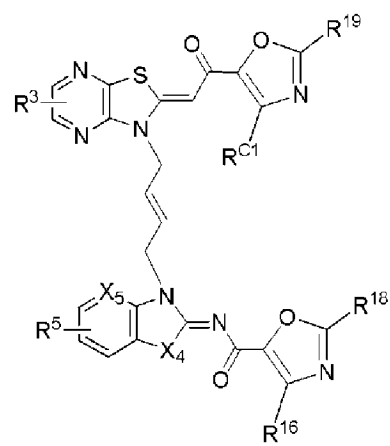
(V-i4)



(V-i5)



(V-i6)



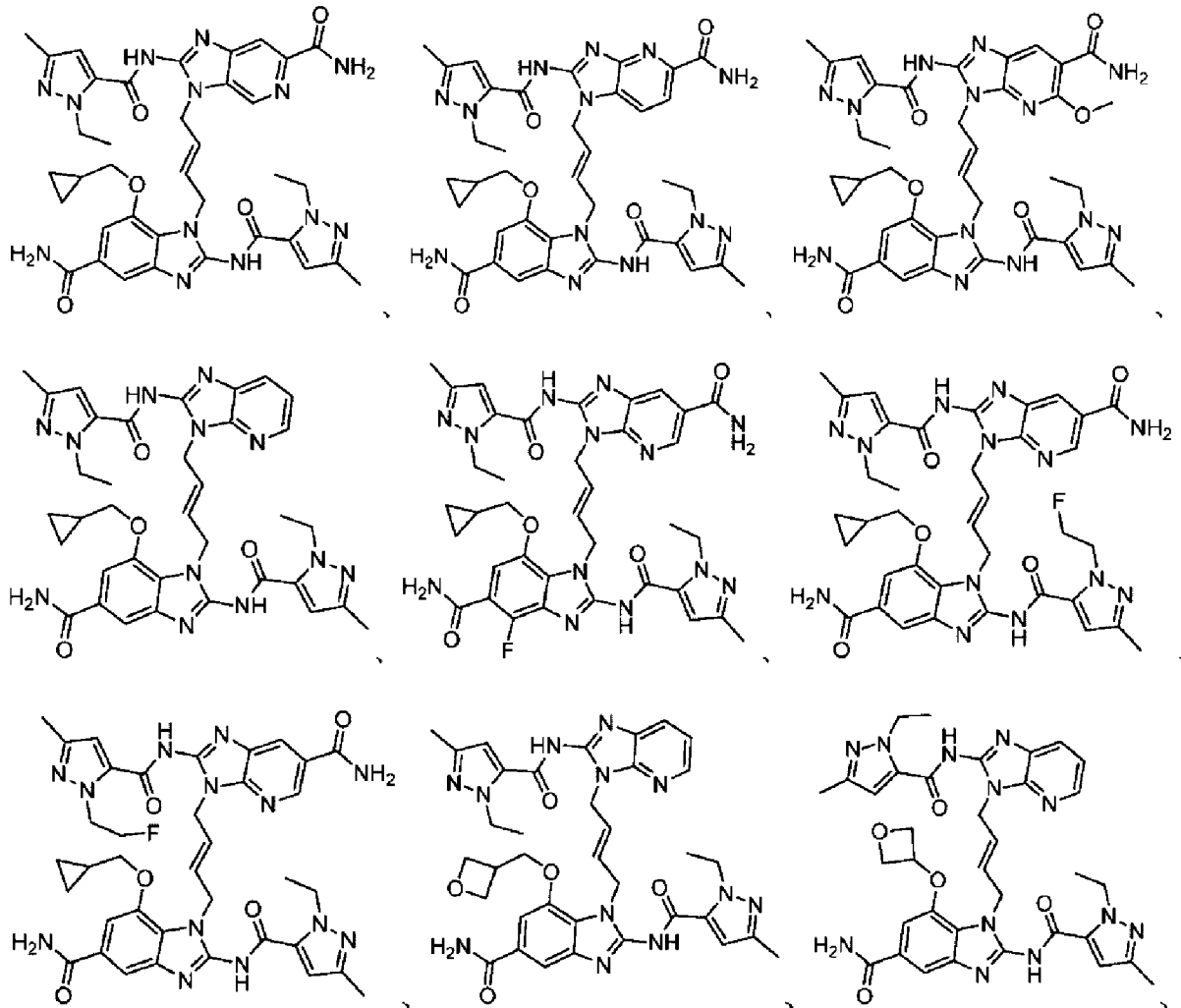
(V-i7)

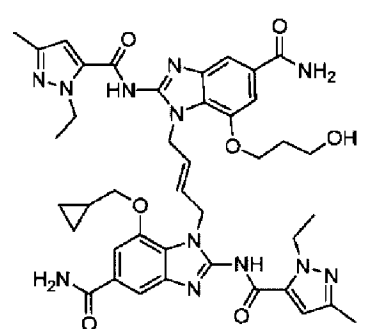
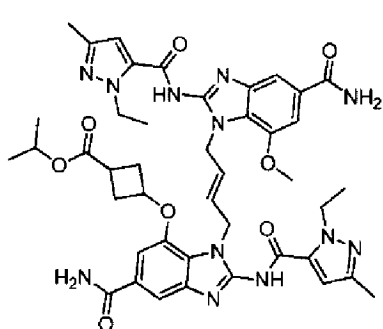
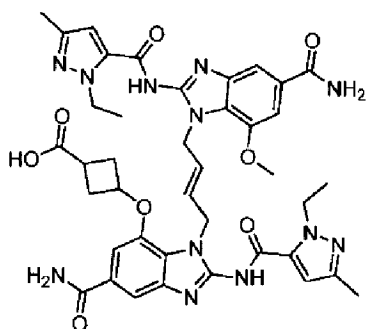
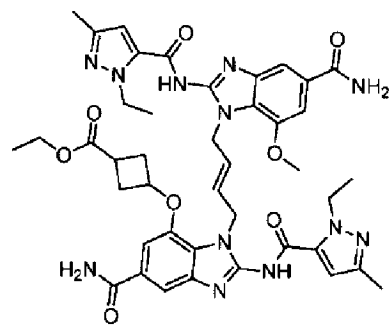
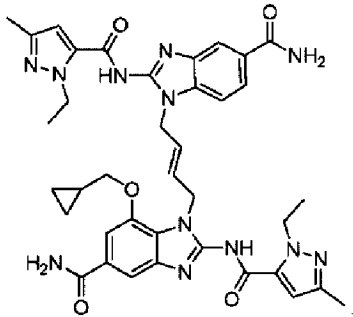
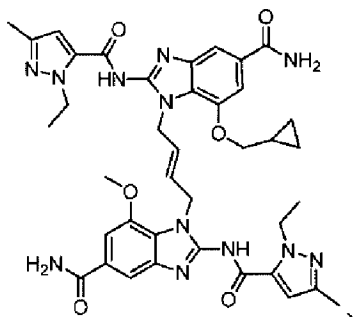
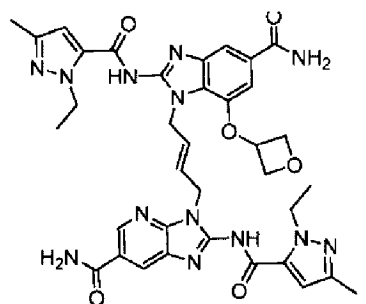
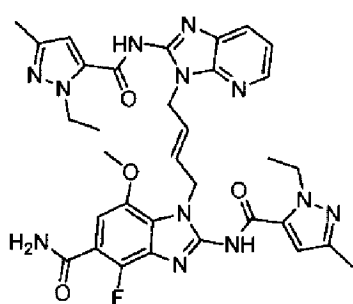
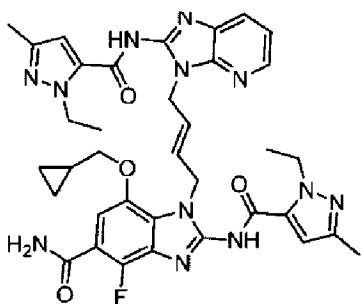
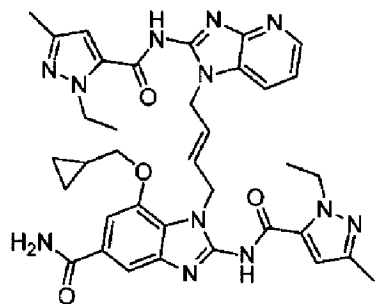
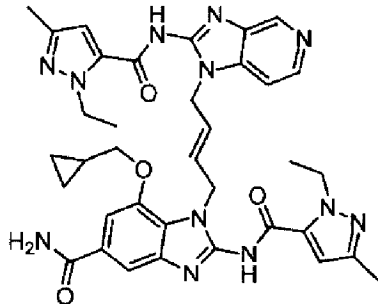
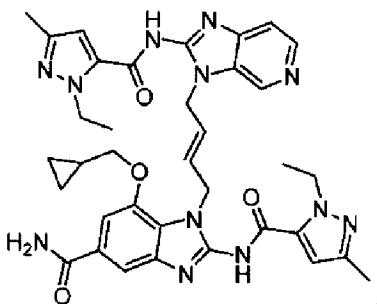
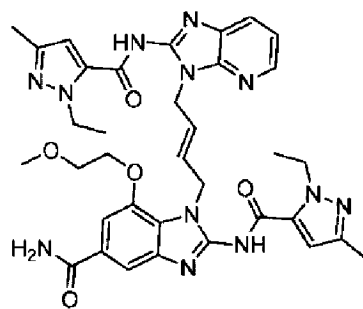
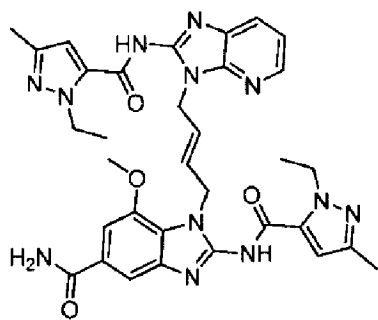
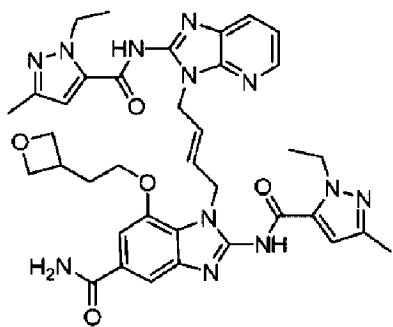
или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер, где:

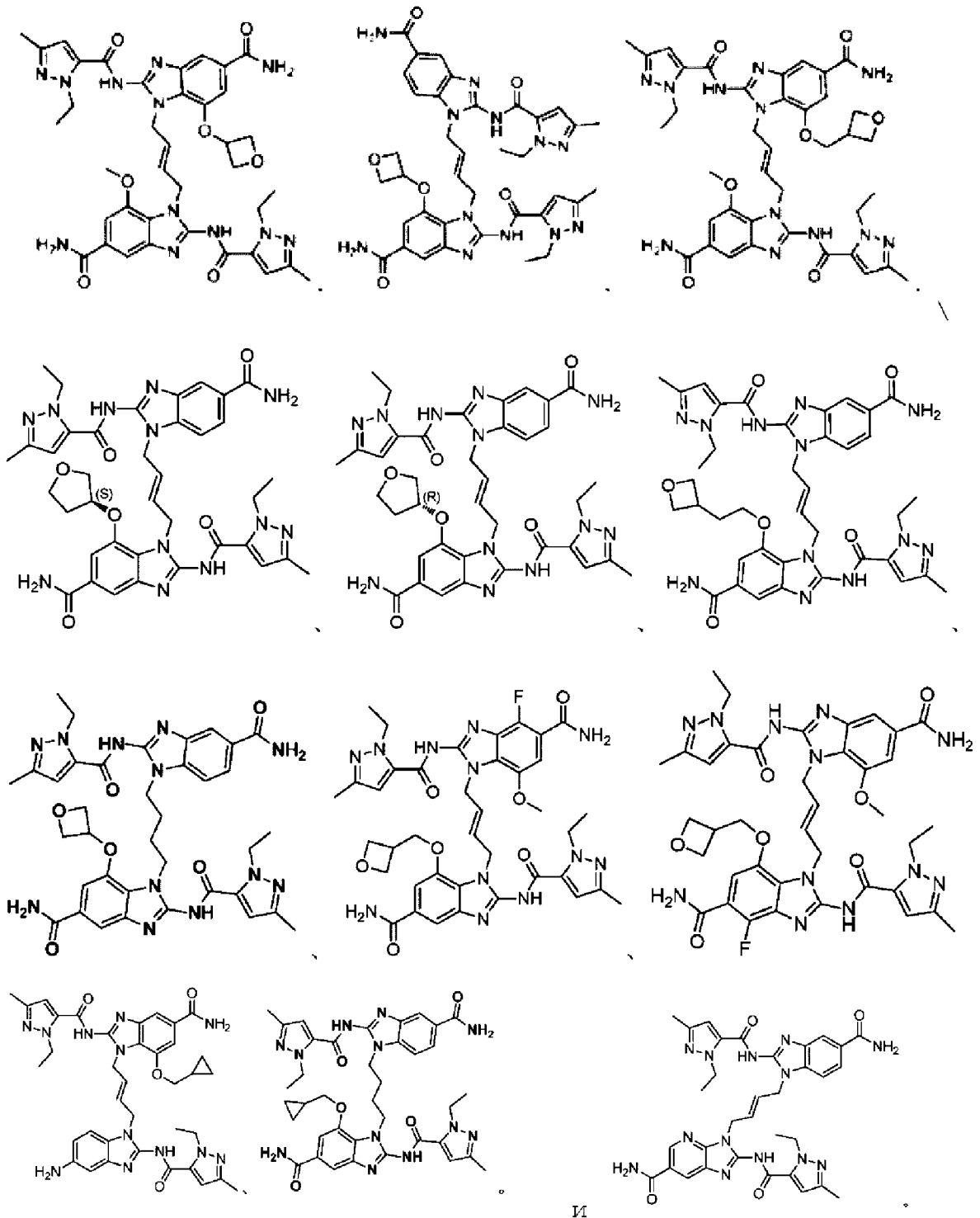
X_5 , X_6 , X_9 , X_3 , X_4 , R^3 , R^5 , R^{16} , R^{18} , R^{19} и R^{C1} каждые независимо определены в формуле (V').

77. Соединение по п. 76, где соединение имеет формулу (V-i1), формулу (V-i2), формулу (V-i3), формулу (V-i4), формулу (V-i5), формулу (V-i6) или формулу (V-i7), или его пролекарство, сольват, фармацевтически приемлемая соль или таутомер.

78. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где соединение не выбирают из следующих соединений:







И

79. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где соединение не является следующими соединениями:

(E)-N, N'-((бут-2-ен-1,4-диилбис(5-карбамоил-7-(2-гидрокси-этоксид)-1H-бензо[d]имидазол-1,2-диил))бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид);

(E)-N, N'-((бут-2-ен-1,4-диилбис(5-карбамоил-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-1,2-диил))бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид);

(E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид;

N, N'-(((1S,2S)-циклопропан-1,2-диил)бис(метилен))бис(5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1,2-диил)бис(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамид);

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(2,5-диметилфуран-3-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

(E)-N, N'-(гекс-3-ен-1,6-диилбис(5-карбамоил-1H-бензо[d]-имидазол-1,2-диил))бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид);

(E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид;

(E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(2,4-диметилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2,4-диметилоксазол-5-карбоксамид;

(E)-N, N'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(5-карбамоил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1,2-диил))бис(2,4-диметилоксазол-5-карбоксамид);

(E)-N, N'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(5-карбамоил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1,2-диил))бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид);

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-1H-имидазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-1H-имидазол-2-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

(Z)-4-карбамоил-1,15-бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-8,9,16,19-тетрагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15a,19a-тетраазапентадека[3,2,1-cd:8,9,10-c'd']диинден-12-карбоновая кислота;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(фуран-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(фуран-2-карбоксамидо)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-2-(1-метил-1H-пиррол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1H-пиррол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-2-(1H-пиррол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-2-(1-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид;

(Z)-1,15-бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-8,9,16,19-тетрагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетраазацикло-пентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']диинден-4,12-дикарбоксамид;

N-(5-карбамоил-1-(2-((1R,2R)-2-(2-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этил)-циклопропил)этил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид;

(E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-(2-гидроксиэтокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид;

(E)-2-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]-имидазол-7-ил)окси)уксусная кислота;

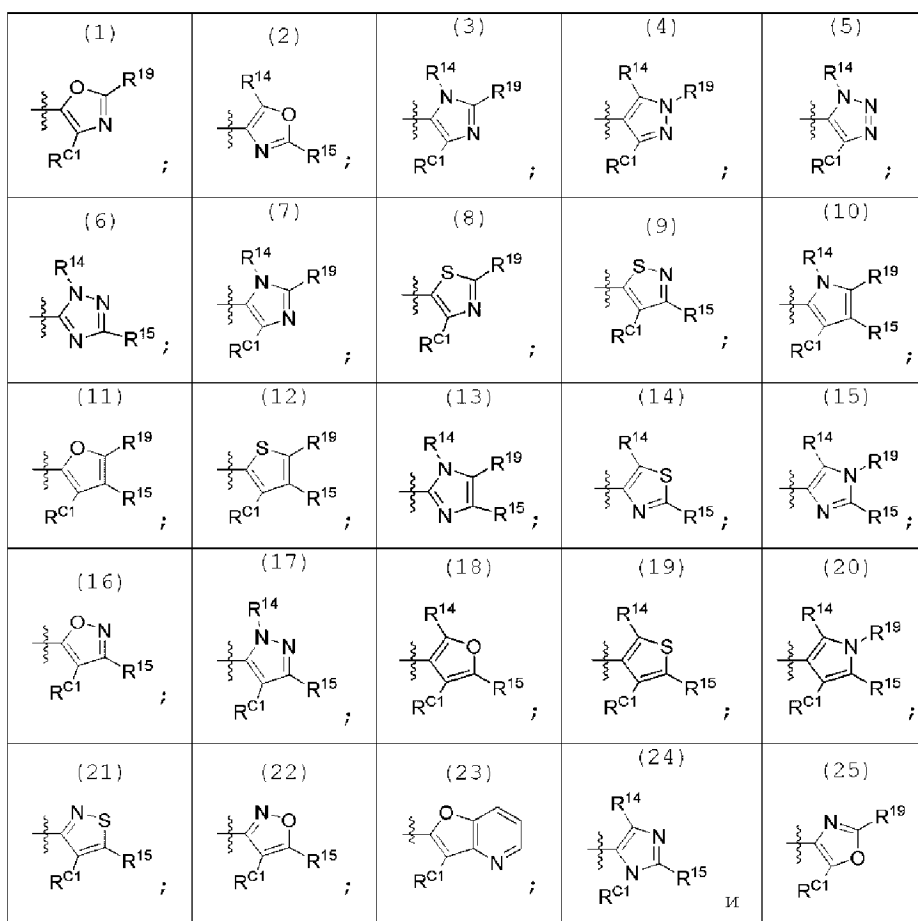
(E)-2-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-(2-гидроксиэтокси)-1H-бензо[d]-имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)уксусная кислота;

(E)-1,15-бис(4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамидо)-N-(2-гидроксиэтил)-8,9,16,19-тетрагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[3,2,1-сd:8,9,10-с'd']диинден-4,12-дикарбоксамид;

(E)-N-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(4-этил-2-метил-оксазол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(2-(диметиламино)этокси)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-4-этил-2-метилоксазол-5-карбоксамид; или

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-(2-гидроксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]-имидазол-5-карбоксамид.

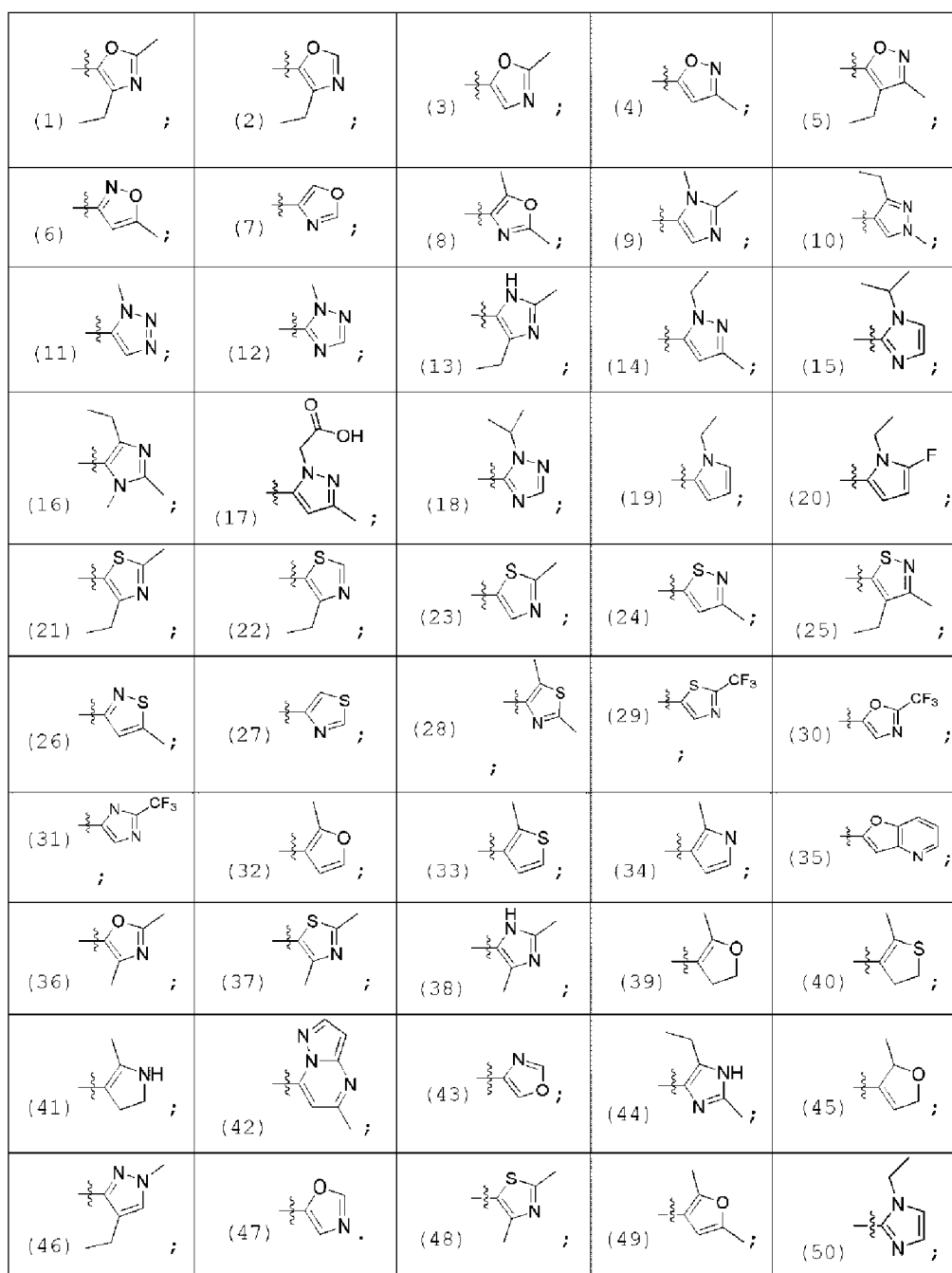
80. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где кольцо 1 выбирают из любого одного из приведенных ниже:

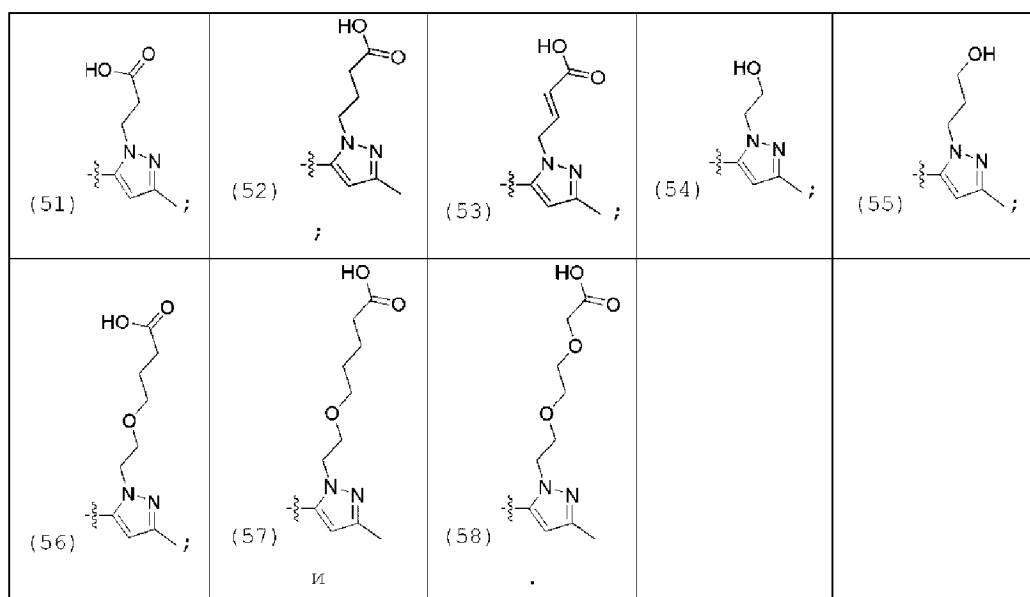


где:

R^{14} , R^{15} , R^{19} и R^{C1} каждый независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген или необязательно замещенный C_{1-4} алкил, где указанный C_{1-4} алкил необязательно замещен C_{1-4} алкил замещен с помощью галогена или $-CO_2H$.

81. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где кольцо 1 и кольцо 2 каждые независимо выбирают из любого одного из приведенных ниже:





82. Соединение по любому одному из предшествующих пунктов, где соединение выбирают из соединения, приведенного в таблице 1, его таутомеры, его пролекарства и его соли.

83. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из предшествующих пунктов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

84. Способ лечения или предотвращения STING опосредованного заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения по любому одному из предшествующих пунктов, или его конъюгата антитело-агонист STING.

85. Применение соединения по любому одному из предшествующих пунктов или его конъюгата антитело-агонист STING для лечения или предотвращения STING опосредованного заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

86. Применение соединения по любому одному из предшествующих пунктов или его конъюгата антитело-агонист STING в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения STING опосредованного заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

87. Способ, соединение, конъюгат или применение по любому одному из предшествующих пунктов, где STING опосредованной заболевание или расстройство представляет собой рак.

По доверенности