

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043283**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.05

(21) Номер заявки
202091694

(22) Дата подачи заявки
2019.02.12

(51) Int. Cl. **C07D 405/14** (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 241/18 (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ PD-1/PD-L1**

(31) **62/630,187; 62/640,534; 62/763,116;
62/747,029**

(32) **2018.02.13; 2018.03.08; 2018.04.19;
2018.10.17**

(33) **US**

(43) **2021.02.10**

(86) **PCT/US2019/017721**

(87) **WO 2019/160882 2019.08.22**

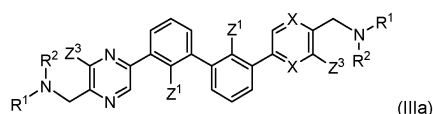
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Актудианакис Евангелос, Чо Эзоп,
Ду Чжиминь, Граупе Михаэль, Лад
Латешкумар Тхакорлал, Мачикао
Телло Пауло А., Медли Джонатан
Уильям, Метобо Самуэль Е.,
Мукхерджи Прасенджит Кумар,
Надутхамби Деван, Паркхилл
Эрик К., Филлипс Бартон В.,
Симонович Скотт Престон, Сквайерс
Нил Х., Ван Пейюань, Уоткинс
Уильям Дж., Сюй Цзе, Ян Кинь Шин,
Цибенхаус Кристофер Аллен (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) TRYFON ZARGANES-TZITZIKAS ET AL.: "Inhibitors of programmed cell death 1 (PD-1): a patent review (2010-2015)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 26, no. 9, 19 September 2016 (2016-09-19), pages 973-977, XP055394015, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1080/13543776.2016.1206527, introduction; page 2973, page 974; figure 2; compounds 3, BMS-37, BMS-202, BMS-230, BMS-8, BMS-242
US-A1-2016194307
US-A1-2015352206
WO-A2-2011082400

(57) Раскрыты соединения формулы (IIIa), способы применения указанных соединений, по отдельности или в комбинации с дополнительными агентами, и композиции указанных соединений для лечения рака.



043283

B1

B1

043283

Перекрестная ссылка на родственную заявку

Данная заявка испрашивает приоритет в соответствии с § 119(e) тома 35 Свода законов США на основании предварительной заявки на патент США № 62/630,187, поданной 13 февраля 2018 г., 62/640,534, поданной 8 марта 2018 г., 62/763,116, поданной 19 апреля 2018 г. и 62/747,029, поданной 17 октября 2018 г., каждая из которых настоящим полностью включена посредством ссылки.

Область техники

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

Уровень техники

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

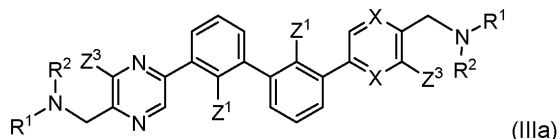
Было показано, что блокада лигирования PD-1/PD-L1 с использованием антител к PD-L1 восстанавливает и усиливает активацию Т-клеток во многих системах. Пациенты с распространенным раком получают пользу от терапии моноклональными антителами к PD-L1. Доклинические модели опухолей и хронических инфекций на животных показали, что блокада пути PD-1/PD-L1 моноклональными антителами может усилить иммунный ответ и привести к отторжению опухоли или борьбе с инфекцией. Противоопухолевая иммунотерапия посредством блокады PD-1/PD-L1 может усилить терапевтический иммунный ответ на ряд гистологически различных опухолей.

Вмешательство во взаимодействие PD-1/PD-L1 также показало повышенную активность Т-клеток в системах с хронической инфекцией. Инфекция вирусом хронического лимфоцитарного хориоменингита у мышей также демонстрирует улучшенный клиренс вируса и восстановление иммунитета в результате блокады PD-L1. Гуманизированные мыши, инфицированные ВИЧ-1, демонстрируют усиленную защиту от вирусемии и вирусного обеднения CD4⁺ Т-клетками. Блокада PD-1/PD-L1 с помощью моноклональных антител к PD-L1 может восстановить *in vitro* антиген-специфическую функциональность Т-клеток у пациентов с ВИЧ, пациентов с гепатитом С (HCV) или пациентов с гепатитом В (HBV).

Соответственно, желательны агенты, блокирующие PD-1, PD-L1 и/или взаимодействие PD-1/PD-L1. Особенно желательны низкомолекулярные агенты, блокирующие или ингибирующие PD-1, PD-L1 и/или взаимодействие PD-1/PD-L1. Заявители открыли низкомолекулярные соединения, которые обладают активностью ингибиторов PD-1, PD-L1 или ингибиторов взаимодействия PD-1 и PD-L1, и, таким образом, могут быть пригодны для лечения пациентов, страдающих раком, ВИЧ, HCV и/или HBV.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (IIIa):



где:

каждый X независимо представляет собой CH, CZ³ или N;

каждый Z¹ независимо представляет собой галоген или метил;

каждый Z³ независимо представляет собой галоген или -O-C₁₋₆алкил;

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

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OR^a, -CN, -NO₂, галогена, C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкил-OR^a, -C₁₋₆цианоалкила, -C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₃алкил-C₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкил-C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)R^b, -C₁₋₆алкил-NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -C₁₋₆алкил-S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-

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

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

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединяются с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$;

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

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

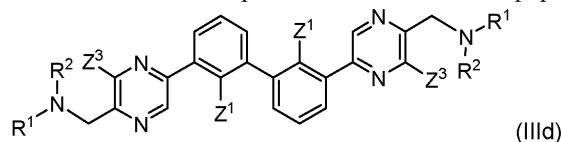
или R^a и R^b могут объединяться с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; и

где каждый гетероцикл содержит от 2 до 20 кольцевых атомов углерода и от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы или кислорода; и

каждый гетероарил содержит от 1 до 20 кольцевых атомов углерода и от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы или кислорода;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (III_d):



или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем документе также предложены соединения из табл. 1 или их фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем изобретении предложен способ ингибирования PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы (III_a) или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении предложен способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III_a) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов осуществления предложено применение соединения формулы (III_a) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения у пациента рака или состояния, поддающегося лечению посредством ингибирования PD-1, PD-L1 или взаимодействия PD-1/PD-L1, включающее введение указанному нуждающемуся в этом пациенту указанного соединения формулы (III_a).

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

В одном из вариантов осуществления предложено соединение формулы (III_a) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рака или состояния у пациента, выбранного из лимфомы, множественной миеломы и лейкоза. Дополнительные заболевания или состояния, подлежащие лечению, вклю-

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

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IIIa) для применения для получения лекарственного средства для лечения рака.

Описание графических материалов

На фиг. 1, панели А (фиг. 1А) и В (фиг. 1В) показано, что соединение 139 усиливает продукцию IFN- γ и гранзима В в CD8⁺ Т-клетках при хроническом гепатите В (ХГВ).

На фиг. 2, панели А (фиг. 2А) и В (фиг. 2В) показано, что соединение 139 усиливает продукцию IFN- γ и гранзима В в CD4⁺ Т-клетках при хроническом гепатите В (ХГВ).

На фиг. 3 показан план эксперимента по нокауту PD-L1 мыши и замены PD-L1 человека в линии клеток колоректальной опухоли мышей MC38.

На фиг. 4 показана взаимосвязь между ФК (фиг. 4А) и 3М (фиг. 4В) для соединения 139 на 6 день на модели опухоли MC38 с PD-L1 человека у мышей C57BL/6.

На фиг. 5 показана противоопухолевая активность соединения 139 на модели MC38 с PD-L1 человека у мышей.

Подробное описание изобретения

Определения

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

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

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

Дефис ("-"), который не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, -C(O)NH₂ присоединен через атом углерода. Дефис в начале или в конце химической группы приводится лишь для удобства; химические группы могут быть изображены с одним или несколькими дефисами или без них без потери их обычного значения. За исключением случаев, когда это требуется химически или структурно, написание или название химической группы не обозначает и не подразумевает никакую направленность.

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

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

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

Термин "замещенный" означает, что любой один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) атомов водорода в указанном атоме или группе заменены одним или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) заместителями, отличными от водорода, при условии, что не превышена обычная валентность указанного атома. Один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) заместителей включают, не ограничиваясь перечисленным, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, амино, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, сложный эфир карбоновой кислоты, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, гетероалкил, гетероарил, гетероциклоалкил, гидроксид, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил, сульфоновую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации. Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, присоединяемыми до бесконечно-

сти (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая дополнительно замещена замещенной гетероалкильной группой, и т.д.), не включены в настоящий документ, независимо от того, являются ли заместители одинаковыми или разными. Если не указано иное, максимальное количество последовательных замещений в соединениях, описанных в настоящем документе, равно трем. Например, последовательные замещения замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены ((замещенный арил)замещенный арил)замещенным арилом. Аналогичным образом, приведенные выше определения не включают недопустимые схемы замещения (например, метил, замещенный 5 фторами, или гетероарильные группы, имеющие два соседних атома кислорода в кольце). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалисту в данной области техники. Термин "замещенный", когда он используется для модификации химической группы, может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе. Например, термин "замещенный арил" включает, не ограничиваясь перечисленным, "алкиларил". Если не указано иное, если группа описана как необязательно замещенная, любые заместители группы сами по себе являются незамещенными.

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

"Алкил" относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В контексте настоящего документа алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т.е. C_{1-20} алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т.е. C_{1-8} алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C_{1-6} алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т.е. C_{1-4} алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, назван химическим названием или идентифицирован молекулярной формулой, могут охватываться все позиционные изомеры, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, "бутил" включает н-бутил (т.е. $-(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т.е. $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т.е. $-CH_2CH(CH_3)_2$) и трет-бутил (т.е. $-C(CH_3)_3$); а "пропил" включает н-пропил (т.е. $-(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т.е. $-CH(CH_3)_2$).

"Алкенил" относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющую от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C_{2-20} алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C_{2-8} алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C_{2-6} алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C_{2-4} алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

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

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

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

"Амино" относится к группе $-NR^YR^Z$, где R^Y и R^Z независимо выбраны из водорода, алкила, галогеналкила, циклоалкила, арила, гетероциклила или гетероарила; каждый из которых может быть необязательно замещенным.

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

ствовать дополнительные заместители.

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

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

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

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

"Галоген" включает фтор, хлор, бром и иод.

Термин "галогеналкил" относится к монорадикалу или бирадикалу, имеющему указанные атомы углерода алкильной группы, где один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) атомов водорода замещены галогеном. Примеры галогеналкильных групп включают $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHFCH_2F$, $-CF_2-$, $-CHF-$ и т.п. Аналогичным образом термин "галогеналкокси", например, $-O-C_{1-3}$ галогеналкил, относится к алкоксигруппе, в которой один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) атомов водорода алкильной группы замещены галогеном. Примеры галогеналкоксигрупп включают $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHFCH_2F$ и т.п. Специалисту в данной области известно, что аналогичные определения применимы к аналогам алкенила и алкинила (например, C_{2-4} галогеналкенилу, $-O-C_{2-4}$ галогеналкинилу).

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными группами. Термин "гетероалкил" включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, содержащую углерод и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены одинаковыми или разными гетероатомными группами. Гетероатомные группы включают, не ограничиваясь перечисленным, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ и т.п., где R представляет собой H, алкил, арил, циклоалкил, гетероалкил, гетероарил или гетероциклоалкил, каждый из которых может быть необязательно замещенным. Примеры гетероалкильных групп включают $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$ и $-CH_2NRCH_3$, где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, ариалкил, гетероалкил или гетероарил, каждый из которых может быть необязательно замещенным. В контексте настоящего документа гетероалкил включает от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

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

"Гетероциклоалкил" относится к насыщенной или ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Гетероциклоалкил может представлять собой одно кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, связанными мостиком или спироциклическими. В контексте настоящего документа гетероциклоалкил имеет от 2 до 20 атомов углерода в кольце (например, C_{2-20} гетероциклоалкил), от 2 до 12 атомов углерода в кольце (например, C_{2-12} гетероциклоалкил), от 2 до 10 атомов углерода в кольце (например, C_{2-10} гетероциклоалкил), от 2 до 8 атомов углерода в кольце (например,

C₂₋₈гетероциклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (например, C₃₋₁₂гетероциклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (например, C₃₋₈гетероциклоалкил) или от 3 до 6 кольцевые атомы углерода (т.е. C₃₋₆гетероциклоалкил); имея от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце, или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранные из азота, серы или кислорода. Примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, диоксоланил, азетидинил и морфолинил. В контексте настоящего документа термин "мостиковый гетероциклоалкил" относится к четырех- или десятичленному циклическому фрагменту, связанному у двух несмежных атомов гетероциклоалкила с одним или более (например, 1 или 2) четырех-десятичленными циклическими фрагментами, имеющими по меньшей мере один гетероатом, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего документа термин "мостиковый гетероциклоалкил" включает бициклические и трициклические кольцевые системы. Также в контексте настоящего документа термин "спиро-гетероциклоалкил" относится к кольцевой системе, в которой трех-десятичленный гетероциклоалкил имеет одно или более дополнительных колец, где одно или более дополнительных колец представляют собой трех-десятичленный циклоалкил или трех-десятичленный гетероциклоалкил, где один атом одного или более дополнительных колец также является атомом трех-десятичленного гетероциклоалкила. Примеры спиро-гетероциклоалкила включают бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил.

Термин "гетероцикл", "гетероцикл" или "гетероциклический" относится к монарадикальной или бирадикальной насыщенной или ненасыщенной группе, имеющей одно кольцо или несколько конденсированных колец, имеющей от 3 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 гетероатомов или от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, серы, фосфора и/или кислорода, в кольце. Если группа не оканчивает молекулу, она является бирадикалом и толкуется как таковая, то есть также называется гетероциклиленом или гетероцикленом.

Термин "гетероцикл" включает гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероцикл может представлять собой одно кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, связанными мостиком или спироциклическими. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклилом, независимо от присоединения (т.е. оно может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, подразумевается, что термин "гетероцикл" охватывает любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, причем это кольцо может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Гетероцикл может содержать одну или более (например, одну или две) оксо- и/или тиоксогрупп.

Примеры гетероциклических групп включают, не ограничиваясь перечисленным, 2,5-дiazаспиро[3.4]октан-6-он (например, соединение 1), азетидин (например, соединение 2), 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан (например, соединение 4), пирролидин-2-он (например, соединение 6), тетрагидрофуран (например, соединение 11), пирролидин (например, соединение 17), пиперидин-2-он (например, соединение 36), пиперазин-2-он (например, соединение 41), 5-окса-2,7-дiazаспиро[3.4]октан-6-он (например, соединение 50), 3-азабицикло[3.1.0]гексан (например, соединение 52), 2-азабицикло[2.1.1]гексан (например, соединение 53), тетрагидро-2Н-пиран (например, соединение 55), 2,6-дiazаспиро[3.4]октан-7-он (например, соединение 61), 4,5-дигидро-1Н-имидазол (например, соединение 114), 1,4,5,6-тетрагидропиримидин (например, соединение 119), пиперидин (например, соединение 158), 1,2,4-оксадиазол-5(2Н)-он (например, соединение 161), 2,5,7-триазаспиро[3.4]октан-6-он (например, соединение 168), 2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-3-он (например, соединение 193), 1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-он (например, соединение 197), 2-азаспиро[4.4]нонан-3-он (например, соединение 202), 1,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (например, соединение 203), 2-азаспиро[3.3]гептан (например, соединение 208), оксазолидин-2-он (например, соединение 210), октагидроциклопента[б]пиррол (например, соединение 216), октагидроциклопента[с]пиррол (например, соединение 230), 2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-1-он (например, соединение 232), 6-окса-2-азаспиро[3.4]октан (например, соединение 234), пиперазин (например, соединение 250), 1,1-диоксотетрагидротиофен (например, соединение 286), гексагидропирроло[3,4-б]пиррол-6(1Н)-он (например, соединение 287), 1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (например, соединение 290), 2-метил-1,3,7-триазаспиро[4.5]дек-2-ен-4-он (например, соединение 291), 1,3,7-триазаспиро[4.4]нонан-2,4-дион (например, соединение 292), 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион (например, соединение 293), 6-азаспиро[3.4]октан (например, соединение 298), 1-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-1,1-диоксид (например, соединение 301), пиридин-2(1Н)-он (например, соединение 305), изотиазолидин-1,1-диоксид (например, соединение 306), тистан-1,1-диоксид (например, соединение 311), гексагидропирроло[3,4-б]пиррол-2(1Н)-он (например, соединение 312), 2,5,7-триазаспиро[3.4]октан-6,8-дион (например, соединение 313), 3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-он (например, соединение 324), 5-азаспиро[2.4]гептан-4-он (например, соединение 331), оксетан (например, соединение 333), морфолин (например, соединение 351), 2-тиаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксид (например, соединение 363), гексагидро-

циклопента[b]пиррол-2(1H)-он (например, соединение 388), пирролидин-2,5-дион (например, соединение 403), 6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин (например, соединение 414) и 1,3-диоксолан (например, соединение 433).

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

Термин "N-алкилированный" означает, что алкильная группа замещена одним из атомов водорода монозамещенного амина или дизамещенной аминогруппы, или тризамещенной аминогруппы. Когда алкилирование происходит по тризамещенной аминогруппе, образуется соль алкония, то есть на атоме азота создается положительный заряд. N-алкилирование обычно связано с замещением алкилом у кольцевого атома азота.

Термин "циано" относится к группе $-CN$.

Термин "оксо" относится к группе $=O$.

Термин "карбокси" относится к группе $-C(O)OH$.

Термин "сложный эфир" или "карбоксильный сложный эфир" относится к группе $-C(O)OR$, где R представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл, который может быть необязательно дополнительно замещен, например, алкилом, алкокси, галогеном, CF_3 , амино, замещенным амино, циано или $-S(O)_2R^z$, где R^z представляет собой алкил, арил или гетероарил, а z равно 0, 1 или 2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

"Стереизомеры" представляют собой изомеры, которые различаются только расположением ато-

мов в пространстве.

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

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

Соединения согласно изобретению могут иметь один или более асимметрических центров и могут быть получены в виде рацемической смеси или в виде отдельных энантиомеров или диастереоизомеров. Количество стереоизомеров, присутствующих в любом отдельно взятом соединении данной формулы, зависит от количества присутствующих асимметрических центров (возможно 2^n стереоизомеров, где n - количество асимметрических центров). Индивидуальные стереоизомеры могут быть получены разделением рацемической или нерацемической смеси промежуточного продукта на некоторой подходящей стадии синтеза или разделением соединения обычными способами. Индивидуальные стереоизомеры (включая индивидуальные энантиомеры и диастереоизомеры), а также рацемические и нерацемические смеси стереоизомеров включены в объем настоящего изобретения, и подразумевается, что все из них охватываются структурами данного описания, если специально не указано иное.

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

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

Термин "сольват" относится к комплексу, образованному объединением соединения формулы (I) или любой другой формулы, раскрытой в настоящем документе, и растворителя.

Термин "гидрат" относится к комплексу, образованному объединением соединения формулы (I) или любой формулы, раскрытой в настоящем документе, и воды.

Термин "пролекарство" относится к соединениям формулы (I) или производным формулы (I), раскрытым в настоящем документе, которые включают химические группы, которые *in vivo* могут быть превращены и/или могут быть отщеплены от остальной части молекулы с обеспечением активного лекарственного средства. Их фармацевтически приемлемые соли или их биологически активные метаболиты пролекарства соединения формулы (I) также входят в объем настоящего изобретения.

Подразумевается, что любая формула или структура, приведенная в настоящем документе, включая формулу (I) или любую формулу, раскрытую в настоящем документе, представляют собой немеченые формы, а также меченые изотопами формы соединений. Меченые изотопами соединения имеют структуры, изображенные приведенными в настоящем документе формулами, за исключением того, что один или более (например, от одного до трех или от одного до пяти) атомов заменены изотопом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, не ограничиваясь перечисленным, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{125}I . Различным образом меченые изотопами соединения согласно настоящему изобретению, например, соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C , входят в объем настоящего изобретения. Такие меченые изотопами соединения могут быть полезны в исследованиях метаболизма, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственных средств или субстратов в тканях, или при лечении пациентов. Такие меченые изотопами аналоги соединений согласно настоящему изобретению также могут быть пригодны для лечения заболеваний, описанных в настоящем документе, поскольку они могут обеспечивать улучшенные фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства по сравнению с немечеными формами тех же соединений. Такие меченые изотопами формы соединений или аналоги соединений, описанных в настоящем документе, входят в объем настоящего изобретения. Специалист в данной области техники способен приготовить и использовать такие изотопно-меченые формы, следуя процедурам изотопного мечения соединений или частей соединений, чтобы получить изотопно- или радиоактивно-меченые аналоги соединений, описанных в настоящем документе.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" отдельно взятого соединения относится к солям, ко-

которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть получены с неорганическими и органическими основаниями. Соли, полученные с неорганическими основаниями, включают, исключительно для примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные с органическими основаниями, включают, не ограничиваясь перечисленным, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенные алкил)амины, три(замещенные алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенные алкенил)амины, три(замещенные алкенил)амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил)амины, три(циклоалкил)амины, замещенные циклоалкиламины, дизамещенные циклоалкиламины, тризамещенные циклоалкиламины, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил)амины, три(циклоалкенил)амины, замещенные циклоалкениламины, дизамещенные циклоалкениламин, тризамещенные циклоалкениламины, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероариламины, тригетероариламины, гетероциклические амины, дигетероциклические амины, тригетероциклические амины, смешанные ди- и триамины, где по меньшей мере два из заместителей амина являются разными и выбраны из алкила, замещенного алкила, алкенила, замещенного алкенила, циклоалкила, замещенного циклоалкила, циклоалкенила, замещенного циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероцикла и т.п. Также включены амины, в которых два или три заместителя вместе с атомом азота аминогруппы образуют гетероциклическую или гетероарильную группу. Амины имеют общую структуру $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$, где у монозамещенных аминов два из трех заместителей у азота (R^{30} , R^{31} и R^{32}) представляют собой водород, у дизамещенных аминов один из трех заместителей у азота (R^{30} , R^{31} и R^{32}) представляют собой водород, тогда как у тризамещенных амин ни один из трех заместителей у азота (R^{30} , R^{31} и R^{32}) не представляет собой водород. R^{30} , R^{31} и R^{32} выбраны из множества заместителей, таких как водород, необязательно замещенный алкил, арил, гетероарил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероцикл и т.п.

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

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

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

Термин "противораковый агент" означает любое лекарственное средство, эффективное при лечении злокачественного или ракового заболевания. Эффективность может означать ингибирование, частичную или полную ремиссию, продление жизни, улучшение качества жизни или излечение. Существует несколько основных классов противораковых лекарственных средств, включая химические композиции, раскрытые в настоящем документе или известные специалисту в данной области техники, например, ингибиторы PD-1, PD-L1, взаимодействия PD-1/PD-L1, алкилирующие агенты, антиметаболиты, продукты природного происхождения и гормоны.

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

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

Термин "блокирующий агент" или "ингибиторы иммунных контрольных точек" относится к классам иммунных агентов для применения в онкологии, ингибирующих PD-1, PD-L1 или взаимодействие PD-1/PD-L1.

Термин "лечение" или "лечить" означает любое введение соединения или соединений согласно настоящему изобретению субъекту (например, человеку), имеющему состояние или заболевание, раскры-

тое в настоящем документе, или предрасположенному к его развитию, с целью: 1) предотвращения или защиты от указанного заболевания или состояния, то есть, предотвращения развития клинических симптомов; 2) подавления указанного заболевания или состояния, то есть, остановки или подавления развития клинических симптомов; или 3) облегчения указанного заболевания или состояния, то есть, обеспечения ослабления клинических симптомов. В некоторых вариантах осуществления термин "лечение" или "лечить" относится к облегчению заболевания или состояния или к обеспечению ослабления клинических симптомов.

В контексте настоящего документа термин "предотвращение" относится к профилактическому лечению нуждающегося в этом пациента. Профилактическое лечение может быть достигнуто путем предоставления подходящей дозы терапевтического агента субъекту, подверженному риску развития заболевания, таким образом, по существу, предотвращая манифестацию заболевания. Наличие генетической мутации или предрасположенность к мутации может быть невозможно изменить. Однако профилактическое лечение (предотвращение) в контексте настоящего документа способно предотвращать/облегчать симптомы или клинические последствия заболевания, возникшего вследствие такой генетической мутации или предрасположенности.

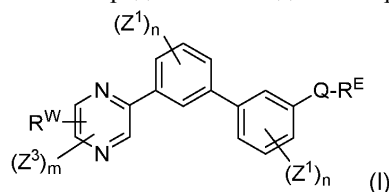
Специалистам в данной области техники будет понятно, что в медицине человека не всегда возможно отличить "предотвращение" от "подавления", поскольку первичное индуцирующее событие или события могут быть неизвестными, скрытыми, или пациент может быть установлен в качестве такового значительно позже возникновения события или событий. Следовательно, в контексте настоящего документа подразумевается, что термин "профилактика" является элементом "лечения", охватывающим как "предотвращение", так и "подавление", как определено в настоящем документе. Подразумевается, что термин "защита" в контексте настоящего документа означает "профилактику".

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

Соединения

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

В одном из вариантов осуществления предложено соединение формулы (I):



где:

каждое n независимо равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый Z¹ независимо представляет собой галоген, -OR^a, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -N₃, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆алкил, -C₁₋₆галогеналкил, -C₂₋₆алкенил, -C₂₋₆алкинил, -O-C₁₋₆алкил, -O-C₁₋₆галогеналкил, -C₃₋₈циклоалкил или -C₁₋₆алкил-C₃₋₈циклоалкил;

где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная и циклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a, галогена и циано;

Q представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл, где арильная, гетероарильная и гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OR^a, -SR^a, N₃, NO₂, -CN, -NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR¹R², -O-C(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкила, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -O-C₁₋₆алкила, -C₃₋₈циклоалкила, -C₁₋₆алкил-C₃₋₈циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла и R^N;

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

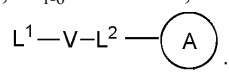
-C₃₋₈циклоалкила; и где гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

m равно 0, 1 или 2;

каждый Z³ независимо представляет собой галоген, оксо, -OR^a, SR^a, N₃, NO₂, -CN, -NR¹R², -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR¹R², -O-C(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкил, -C₂₋₆алкенил, -C₂₋₆алкинил, -O-C₁₋₆алкил, -C₃₋₈циклоалкил, -C₁₋₆алкил-C₃₋₈циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл и R^N;

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

каждый R^N независимо представляет собой -C₁₋₆алкил-NR¹R², -O-C₁₋₆алкил-NR¹R², -C₁₋₆алкил-OC₁₋₆алкил-NR¹R², -NR^a-C₁₋₆алкил-NR¹R², -C₁₋₆алкил-C(O)NR¹R², -O-C₁₋₆алкил-C(O)NR¹R², -O-C₁₋₆алкил-C(O)OR¹, -S-C₁₋₆алкил-NR¹R², -C₁₋₆алкил-OR^a, или



где

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

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

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

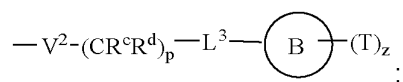
L² независимо представляет собой связь, O, NR^a, S, S(O) или S(O)₂;

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

где циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, -NO₂, N₃, -OR^a, галогена, циано, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆галогеналкила, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -O-C₁₋₆галогеналкила, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆алкил-CN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, C₃₋₈циклоалкила и C₁₋₆алкил-C₃₋₈циклоалкила;

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

каждый из R^E и R^W независимо представляет собой -NR¹R², -C₁₋₆алкил-NR¹R², -O-C₁₋₆алкил-NR¹R², -C₁₋₆алкил-OC₁₋₆алкил-NR¹R², -NR^a-C₁₋₆алкил-NR¹R², -C₁₋₆алкил-N⁺R¹R²R³, -S-C₁₋₆алкил-NR¹R², -C(O)NR¹R², -S(O)₂R^a, -(CH₂)_uS(O)₂NR¹R², -(CH₂)_uNR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂NR^aC₁₋₆алкил-NR¹R², -NR^aS(O)₂C₁₋₆алкил-NR¹R², -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_uN⁺R¹R²O⁻, -(CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d, -(CH₂)_uP⁺R^cR^dO⁻, -(CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d], -(CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c)₂, -(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a), или



где:

V² независимо представляет собой связь, O, NR^a, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹ или NR^aS(O)₂;

L³ независимо представляет собой связь, O, NR^a, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹ или NR^aS(O)₂;

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

T независимо представляет собой H, -OR^a, (CH₂)_qNR¹R², (CH₂)_qNR^aC(O)R^c или (CH₂)_qC(O)R^c;

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

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

u равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2 или 3; и

где алкильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа в R^E и R^W необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из NR^aR^b, галогена, циано, оксо, -OR^a, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆галогеналкила, -C₁₋₆цианоалкила, -C₁₋₆алкил-NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-OH, -C₃₋₈циклоалкила и -C₁₋₃алкил-C₃₋₈циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V², L³, кольца B и T содержит атом азота;

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из H, -C₁₋₈алкила, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -C₃₋₆циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, -C₁₋₆алкиларила, -C₁₋₆алкилгетероарила, -C₁₋₆алкилгетероцикла, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a, -C₂₋₆алкенил-C(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a и C₁₋₆алкил-C₃₋₈циклоалкила;

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-CN$, $-NO_2$, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $NR^aC(O)R^b$;

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

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединяются с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$;

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

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

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

или R^a и R^b могут объединяться с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^f$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^f , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

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

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

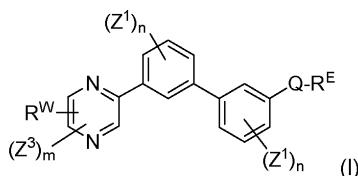
каждый R^e независимо выбран из группы, состоящей из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, $-O$ -арила, $-O$ -гетероарила, $-O$ -гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$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

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

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

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В настоящем изобретении дополнительно предложено соединение формулы (I):



где:

каждое n независимо равно 0, 1, 2, 3 или 4;

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

где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная и циклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена и циано;

Q представляет собой арил, гетероарил или гетероцикл, где арильная, гетероарильная и гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла и R^N ;

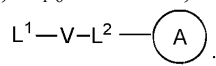
где алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогена, циано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкил- CN , $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ и $-C_{3-8}$ циклоалкила; и где гетероарильная или гетероциклическая группа может быть окислена по атому азота с образованием N -оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

m равно 0, 1 или 2;

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

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

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



где:

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

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

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

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

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

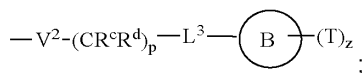
где циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами,

независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогена, циано, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкил- CN , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} циклоалкила и C_{1-6} алкил- C_{3-8} циклоалкила;

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

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

$-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b(\text{OR}^a)$, или



где:

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

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

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

T независимо представляет собой H, $-\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ или $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^c$;

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

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

u равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2 или 3; и

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

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

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

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, галогена, C_{1-6} алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- OR^a , $-\text{C}_{1-6}$ цианоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ и $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$;

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

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{OR}^a$, $-\text{CN}$, галогена, C_{1-6} алкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- OR^a , $-\text{C}_{1-6}$ цианоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ и $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$;

или R^1 и R^2 объединяются с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкила, $-\text{C}_{2-6}$ алкенила, $-\text{C}_{2-6}$ алкинила, $-\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ цианоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- OR^a , $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкила, $-\text{C}_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ и C_{1-6} алкил- $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$;

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

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-\text{C}_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкиларила, $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарила и $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероциклила;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, $-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-\text{C}_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ алкиларила, $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероарила и $-\text{C}_{1-6}$ алкилгетероциклила;

или R^a и R^b могут объединяться с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{OR}^f$, $-\text{CN}$, галогена, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- OR^f , $-\text{C}_{1-6}$ цианоалкила, $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкила, $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкила, $-\text{C}_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- NR^fR^g , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, C_{1-6} алкил- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{S}(\text{O})_2\text{R}^g$ и $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$;

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

каждый R^d независимо выбран из группы, состоящей из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_3$ - $-C_{8-}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

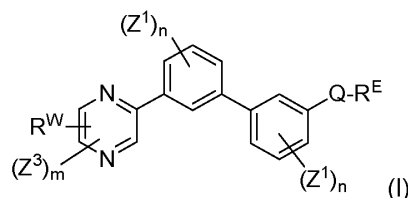
каждый R^e независимо выбран из группы, состоящей из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-O$ - $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-O$ - $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-O$ -арила, $-O$ -гетероарила, $-O$ -гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила,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

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

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

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В отдельных вариантах осуществления предложено соединение формулы (I):



где:

каждое n независимо равно 0, 1, 2, 3 или 4;

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

где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная и циклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена и циано;

Q представляет собой моноциклический арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероциклил, где каждый

Q представляет собой моноциклическую группу, необязательно замещенную 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O$ - $-C_{1-6}$ алкила, моноциклического $-C_{3-8}$ циклоалкила, моноциклического $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{3-8}$ циклоалкила, моноциклического арила и R^N ;

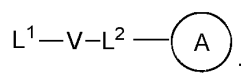
где алкильная, алкенильная, алкинильная, моноциклическая C_{3-8} циклоалкильная или моноциклическая арильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогена, циано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O$ - $-C_{1-6}$ алкил- $-CN$, $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ и моноциклического $-C_{3-8}$ циклоалкила; и где моноциклическая гетероарильная или моноциклическая гетероциклильная группа может быть окислена по атому азота с образованием N-оксида или окислена по атому серы с образованием сульфоксида или сульфона;

m равно 0, 1 или 2;

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

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

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



где:

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

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

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

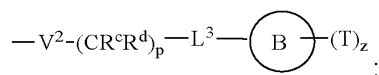
L^2 независимо представляет собой связь, O, NR^a , S, S(O) или S(O)₂;

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

где моноциклическая циклоалкильная, моноциклическая арильная, моноциклическая гетероарильная или моноциклическая гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, -NO₂, N₃, -OR^a, галогена, циано, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆галогеналкила, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -O-C₁₋₆галогеналкила, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆алкил-CN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, моноциклического C₃₋₈циклоалкила и моноциклического C₁₋₆алкил-C₃₋₈циклоалкила;

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

каждый из R^E и R^W независимо представляет собой -NR¹R², -C₁₋₆алкил-NR¹R², -O-C₁₋₆алкил-NR¹R², -C₁₋₆алкил-OC₁₋₆NR¹R², -NR^a-C₁₋₆алкил-NR¹R², -C₁₋₆алкил-N⁺R¹R²R³, -S-C₁₋₆алкил-NR¹R², -C(O)NR¹R², -S(O)₂R^a, -(CH₂)_uS(O)₂NR¹R², -(CH₂)_uNR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂NR^aC₁₋₆алкил-NR¹R², -NR^aS(O)₂C₁₋₆алкил-NR¹R², -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_uN⁺R¹R²O⁻, -(CH₂)_uP⁺R^bR^cR^dO⁻, -(CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d], -(CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c)₂, -(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a), или



где:

V² независимо представляет собой связь, O, NR^a , S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹ или NR^aS(O)₂;

L^3 независимо представляет собой связь, O, NR^a , S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹ или NR^aS(O)₂;

кольцо B независимо представляет собой моноциклический циклоалкил, моноциклический арил, моноциклический гетероарил, моноциклический гетероцикл или спироциклический гетероцикл;

T независимо представляет собой H, -OR^a, (CH₂)_qNR¹R², (CH₂)_qNR^aC(O)R^c или (CH₂)_qC(O)R^c;

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

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

u равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2 или 3; и

где алкил, моноциклический циклоалкил, моноциклический арил, моноциклический гетероарил, моноциклический гетероцикл или спироциклический гетероцикл в R^E или R^W необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из NR^aR^b, галогена, циано, оксо, -OR^a, -C₁₋₆алкила, -C₁₋₆галогеналкила, -C₁₋₆цианоалкила, -C₁₋₆алкил-NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-OH, моноциклического -C₃₋₈циклоалкила и моноциклического -C₁₋₃алкил-C₃₋₈циклоалкила;

при условии, что по меньшей мере один из V², L^3 , кольца B и T содержит атом азота;

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из H, -C₁₋₈алкила, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, моноциклического -C₃₋₆циклоалкила, моноциклического арила, моноциклического гетероарила, моноциклического гетероцикла, моноциклического -C₁₋₆алкиларила, моноциклического -C₁₋₆алкилгетероарила, моноциклического -C₁₋₆алкилгетероцикла, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a, -C₂₋₆алкенил-C(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a и моноциклического C₁₋₆алкил-C₃₋₈циклоалкила;

где каждая алкильная, алкенильная, моноциклическая циклоалкильная, моноциклическая арильная, моноциклическая гетероарильная или моноциклическая гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OR^a, -CN, галогена, C₁₋₆элкила, -C₁₋₆алкил-OR^a, -C₁₋₆цианоалкила, -C₁₋₆галогеналкила, моноциклического C₃₋₈циклоалкила, моноциклического -C₁₋₃алкил-C₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкил-C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆алкил-NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆алкил-S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -C₁₋₆алкил-C(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b и -C₁₋₆алкил-NR^aC(O)R^b;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из H, -C₁₋₆алкила, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, моноциклического -C₃₋₆циклоалкила, моноциклического арила, моноциклического гетероарила, моно-

циклического гетероцикла, моноциклического $-C_{1-6}$ алкиларила, моноциклического $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, моноциклического $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$ и $-C_{2-6}$ алкенил- $C(O)OR^a$;

где каждая алкильная, алкенильная, моноциклическая циклоалкильная, моноциклическая арильная, моноциклическая гетероарильная или моноциклическая гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, моноциклического $-C_{3-8}$ циклоалкила, моноциклического $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 , когда они связаны с одним и тем же атомом, могут объединяться с атомом, к которому они присоединены, с образованием моноциклической гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, моноциклического $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, моноциклического $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и C_{1-6} алкил- $S(O)_2NR^aR^b$;

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

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

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

или R^a и R^b , когда они связаны с одним и тем же атомом, могут объединяться с образованием моноциклического кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^f$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^f , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, моноциклического $-C_{3-8}$ циклоалкила, моноциклического $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, C_{1-6} алкил- $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

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

каждый R^d независимо выбран из группы, состоящей из H, $-C_{1-6}$ алкила, моноциклического $-C_{3-8}$ циклоалкила, моноциклического гетероарила, моноциклического гетероцикла, моноциклического $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, моноциклического $-C_{1-6}$ алкиларила, моноциклического $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и моноциклического $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

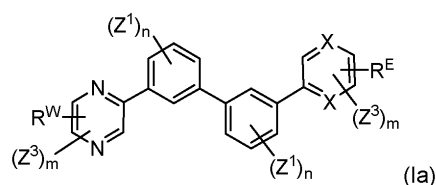
каждый R^e независимо выбран из группы, состоящей из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, моноциклического $-C_{3-8}$ циклоалкила, моноциклического арила, моноциклического гетероарила, моноциклического гетероцикла, моноциклического $-O-C_{3-8}$ циклоалкила, моноциклического $-O$ -арила, моноциклического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

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

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из H, $-C_{1-6}$ алкила, моноциклического $-C_{3-8}$ циклоалкила, моноциклического арила, моноциклического гетероарила, моноциклического гетероцикла, моноциклического $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, моноциклического $-C_{1-6}$ алкиларила, моноциклического $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и моноциклического $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

Также предложены соединения формулы (Ia):

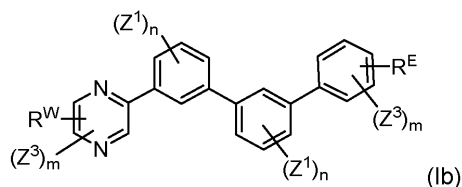


или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где: каждый X независимо представляет собой CH, CZ³ или N;

каждое m независимо равно 0, 1 или 2; и

Z¹, Z³, R^E, R^W и n являются такими, как определено в настоящем документе.

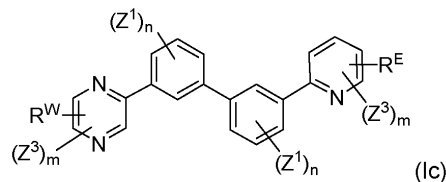
Также предложены соединения формулы (Ib):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где: каждое m независимо равно 0, 1 или 2; и

Z¹, Z³, R^E, R^W и n являются такими, как определено в настоящем документе.

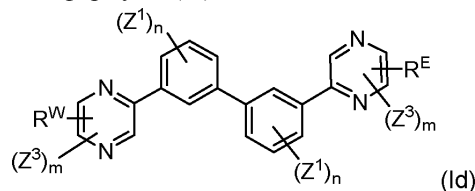
Также предложены соединения формулы (Ic):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где: каждое m независимо равно 0, 1 или 2; и

Z¹, Z³, R^E, R^W и n являются такими, как определено в настоящем документе.

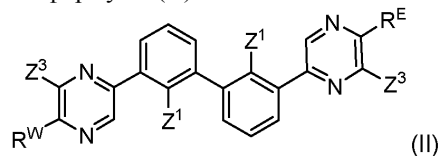
Также предложены соединения формулы (Id):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где: каждое m независимо равно 0, 1 или 2; и

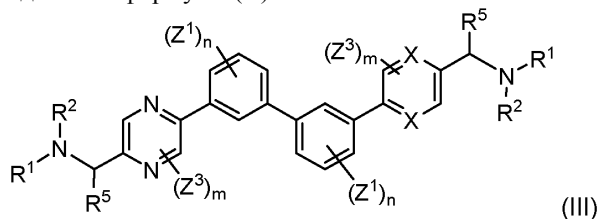
Z¹, Z³, R^E, R^W и n являются такими, как определено в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где: Z¹, Z³, R^E и R^W являются такими, как определено в настоящем документе.

Также предложены соединения формулы (III):



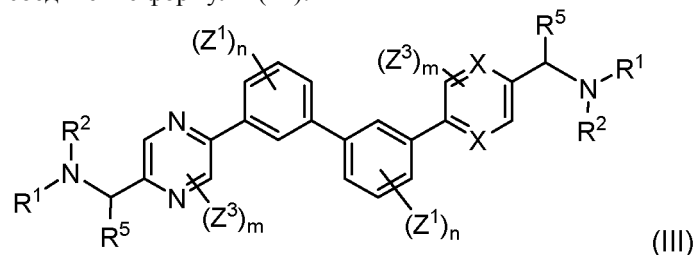
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где: каждый X независимо представляет собой CH, CZ³ или N;

каждое n независимо равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждое m независимо равно 0, 1 или 2;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из NR^aR^b , галогена, циано, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкил-OH, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила; и

R^1 , R^2 , Z^1 , Z^3 , R^E и R^W являются такими, как определено в настоящем документе. В настоящем изобретении предложено соединение формулы (III):



где:

каждый X независимо представляет собой CH, CZ^3 или N;

каждое n независимо равно 0, 1, 2, 3 или 4;

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

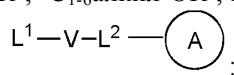
где каждая алкильная, алкенильная, алкинильная и циклоалкильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогена и циано;

каждое m независимо равно 0, 1 или 2;

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

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

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



где

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

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

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

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

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

где циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогена, циано, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкил-CN, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} циклоалкила и C_{1-6} алкил- C_{3-8} циклоалкила;

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

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из H, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкенил- $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ и C_{1-6} алкил- C_{3-8} циклоалкила;

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-CN$, $-NO_2$, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$,

$-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $NR^aC(O)R^b$;

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

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединяются с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и C_{1-6} алкил- $S(O)_2NR^aR^b$;

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

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из NR^aR^b , галогена, циано, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкил- OH , $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

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

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

или R^a и R^b могут объединяться с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^f$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^f , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, C_{1-6} алкил- $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

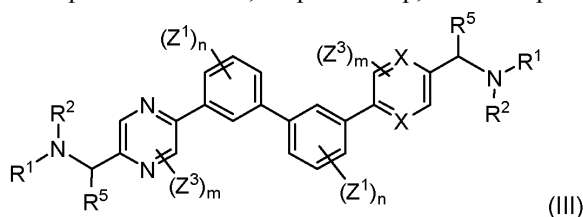
каждый R^c независимо выбран из группы, состоящей из H, OH, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила;

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

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

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

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.



где:

каждый X независимо представляет собой CH, CZ³ или N;

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

каждое n независимо равно 0, 1, 2, 3 или 4;

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

каждое m независимо равно 0, 1 или 2;

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

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $NR^aC(O)R^b$;

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

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединяются с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и C_{1-6} алкил- $S(O)_2NR^aR^b$;

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из NR^aR^b , галогена, циано, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкил-ОН, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

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

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

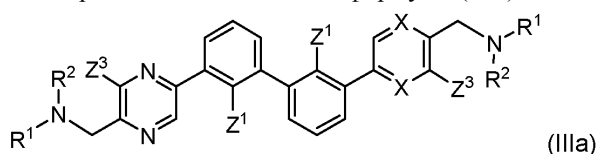
или R^a и R^b могут объединяться с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^f$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^f , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, C_{1-6} алкил- $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

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

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

или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (IIIa):



где:

каждый X независимо представляет собой CH, CZ³ или N;

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

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

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из H, $-C_{1-8}$ алкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-6}$ алкиларила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила, $-C_{1-6}$ алкилгетероциклила, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкенил- $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ и C_{1-6} алкил- C_{3-8} циклоалкила;

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, гетероарила, гетероциклила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $NR^aC(O)R^b$;

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

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединяются с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, арила, гетероарила, гетероциклила, $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и C_{1-6} алкил- $S(O)_2NR^aR^b$;

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

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

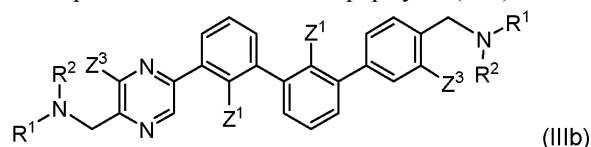
или R^a и R^b могут объединяться с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; где указанное кольцо необязательно замещено 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^f$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^f , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, C_{1-6} алкил- $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ и $-NR^fC(O)R^g$;

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

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

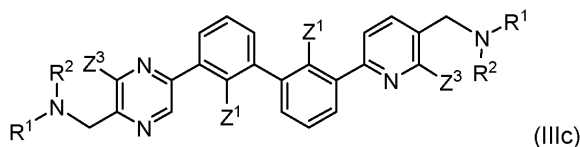
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (IIIb):



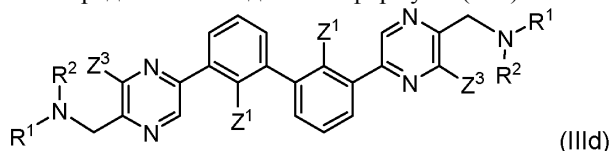
или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где: Z^1 , Z^3 , R^1 и R^2 являются такими, как определено в настоящем документе.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (IIIc):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где: Z^1 , Z^3 , R^1 и R^2 являются такими, как определено в настоящем документе.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (IIIId):



или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, где: Z^1 , Z^3 , R^1 и R^2 являются такими, как определено в настоящем документе.

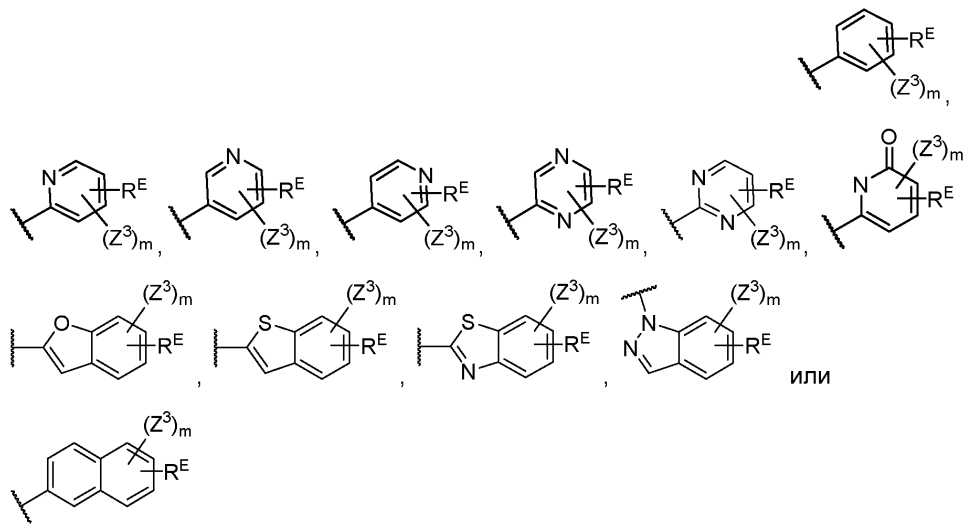
В одном из вариантов осуществления Q выбран из группы, состоящей из фенила, пиридинила, индазолила и тиенила, каждый из которых необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила.

В другом варианте осуществления Q выбран из группы, состоящей из фенила, пиридинила и индазолила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C_{1-6}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила.

В одном из вариантов осуществления Q представляет собой необязательно замещенный арил. В одном из вариантов осуществления Q представляет собой необязательно замещенный фенил.

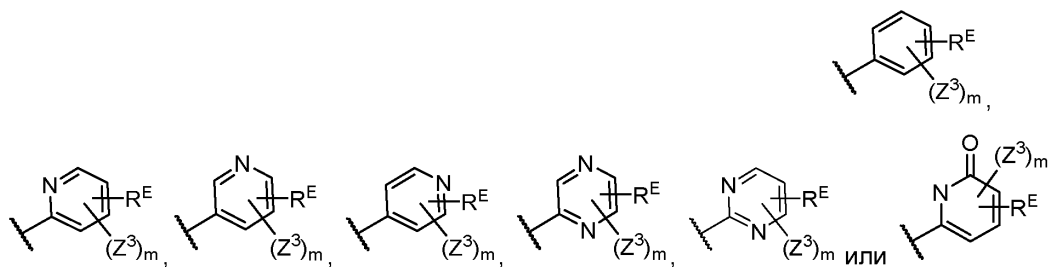
В одном из вариантов осуществления Q представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В одном из вариантов осуществления Q представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В одном из вариантов осуществления Q представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил. В одном из вариантов осуществления Q представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В одном из вариантов осуществления Q представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В одном из вариантов осуществления Q представляет собой необязательно замещенный пиридил. В одном из вариантов осуществления Q представляет собой необязательно замещенный пирозинил.

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой



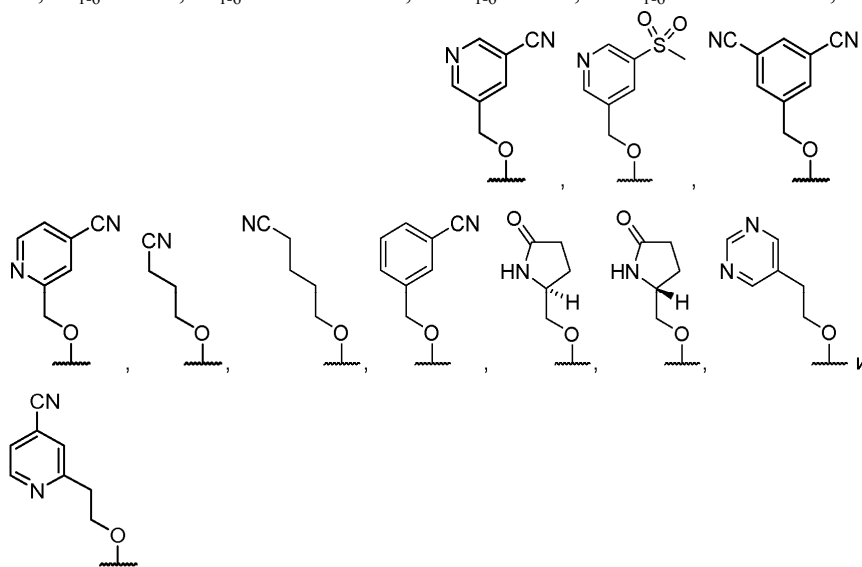
а m и Z^3 являются такими, как определено в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления Q представляет собой



а m и Z^3 являются такими, как определено в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления заместители Q независимо выбраны из группы, состоящей из OH, галогена, CN, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, $-S(O)_2C_{1-6}$ алкила,

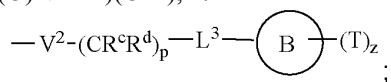


или их фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов осуществления Q необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, CN, $S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкила и $-O-C_{1-6}$ алкила.

В одном из вариантов осуществления Q необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, галогена, CN, $S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкила и $-O-C_{1-6}$ алкила.

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



где:

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

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

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

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

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

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

u равно 0, 1, 2, 3 или 4;

z равно 0, 1, 2 или 3; и

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

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

В одном из вариантов осуществления R^E и R^W независимо выбраны из $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил- $-OC_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-NR^a-C_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил- $-N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$,

$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ и $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$; где
каждый R^1 независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a или $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 независимо выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$;

или R^1 и R^2 объединяются с образованием гетероциклильной группы, необязательно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^3 независимо представляет собой H, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{2-6}$ алкенил, $-C_{3-6}$ циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-C_{1-6}$ алкиларил;

каждый R^a независимо представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил;

каждый R^b независимо представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил;

каждый R^c независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

каждый R^d независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила; и

каждое u независимо равно 0, 1, 2 или 3.

В одном из вариантов осуществления R^E и R^W независимо выбраны из $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ алкил- NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ алкил- NR^1R^2 и $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$; где

каждый R^1 независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a или $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 независимо выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$;

или R^1 и R^2 объединяются с образованием гетероциклила, необязательно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^a независимо представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил;

каждый R^b независимо представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил; и

каждое u независимо равно 0, 1, 2 или 3.

В одном из вариантов осуществления R^E и R^W независимо выбраны из $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ и $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$; где

каждый R^1 независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 независимо выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$;

или R^1 и R^2 объединяются с образованием гетероциклила, необязательно содержащего дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил-

$C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $-NR^aR^b$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^a независимо представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил;

каждый R^b независимо представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил;

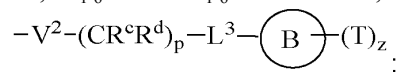
каждый R^c независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-8}$ циклоалкила;

каждый R^d независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-8}$ циклоалкила;

и

каждое u независимо равно 0, 1, 2 или 3.

В одном из вариантов осуществления каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил- $-OC_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-NR^aC_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$ или



где

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

R^c независимо выбран из H, OH, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

R^d независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

L^3 независимо представляет собой связь, O, NR^a , S, S(O) или S(O)₂;

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

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

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

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

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

z равно 0, 1 или 2;

и где алкильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из NR^aR^b , галогена, циано, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $-OH$, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-8}$ циклоалкила;

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

каждый R^1 независимо выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероцикла, $-C_{2-6}$ алкил- $-OR^a$ или $-C_{1-6}$ алкил- $-C(O)OR^a$;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- $-OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $-C(O)NR^aR^b$;

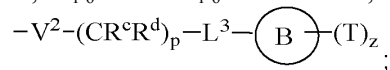
каждый R^2 независимо выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероцикла, $-C_{2-6}$ алкил- $-OR^a$ и $-C_{1-6}$ алкил- $-C(O)OR^a$;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил- $-OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $-C(O)NR^aR^b$;

или R^1 и R^2 объединяются с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $-C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $-NR^aR^b$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^a независимо представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил; и каждый R^b независимо представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил.

В одном из вариантов осуществления каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил- $-OC_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$, $-NR^aC_{1-6}$ алкил- $-NR^1R^2$ или



где

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

L^3 независимо представляет собой связь, O, NR^a , S, S(O) или S(O)₂;

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

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

p независимо равно 0, 1, 2 или 3;

q независимо равно 0, 1, 2 или 3;

z равно 0, 1, 2 или 3;

и где алкильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из NR^aR^b , галогена,

циано, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкил-ОН, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

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

каждый R^1 независимо выбран из Н, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a или $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$;

где каждая алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 независимо выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$;

или R^1 и R^2 объединяются с образованием гетероциклила, необязательно содержащего дополнительный гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, $-C_{1-6}$ алкила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^a независимо представляет собой Н или $-C_{1-6}$ алкил;

каждый R^b независимо представляет собой Н или $-C_{1-6}$ алкил;

каждый R^c независимо выбран из Н, ОН, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

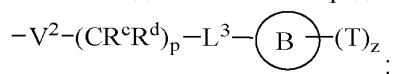
каждый R^d независимо выбран из Н, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

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

каждый R^f независимо выбран из Н, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

каждый R^g независимо выбран из Н, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-8}$ циклоалкила.

В одном из вариантов осуществления каждый из R^E и R^W представляет собой



где

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

R^c независимо выбран из Н, ОН, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

R^d независимо выбран из Н, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-8}$ циклоалкила;

L^3 независимо представляет собой связь, О, NR^a , S, $S(O)$ или $S(O)_2$;

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

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

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

R^f независимо выбран из Н, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-8}$ циклоалкила; R^g независимо выбран из Н, $-C_{1-6}$ алкила и $-C_{3-8}$ циклоалкила; р независимо равно 0, 1, 2 или 3; q независимо равно 0, 1, 2 или 3; z равно 0, 1, 2 или 3;

и где алкильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из NR^aR^b , галогена, циано, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкил-ОН, $-C_{3-8}$ циклоалкила и $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила;

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

В одном из вариантов осуществления каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^1R^2 или $-O-C_{1-6}$ алкил- NR^1R^2 ;

каждый R^1 независимо выбран из Н, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a или $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 независимо выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила,

-C₁₋₃алкил-C₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкил-C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b и C₁₋₆алкил-C(O)NR^aR^b;

или R¹ и R² объединяются с образованием гетероцикла, необязательно содержащего 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо-, -C₁₋₆алкила, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)R^a, C₁₋₆алкил-C(O)R^a, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-NR^aR^b и -C(O)NR^aR^b;

каждый R^a независимо представляет собой Н или -С₁₋₆алкил;

каждый R^b независимо представляет собой H или -C₁₋₆алкил.

В одном из вариантов осуществления каждый из R^E и R^W представляет собой $-C_{1-6}alkyl-OC_{1-6}alkyl-NR^1R^2$;

каждый R¹ выбран из H, -C₁₋₆алкила, -C₃₋₆циклоалкила, гетероциклила, -C₂₋₆алкил-OR^a и -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a,

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклil необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$;

каждый R² выбран из -C₁₋₆алкила, -C₃₋₆циклоалкила, гетероциклила, -C₂₋₆алкил-OR^a и -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a;

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклil необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и C_{1-6} алкил- $C(O)NR^aR^b$; or

R¹ и R² объединяются с образованием гетероциклила, необязательно содержащего 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из оксо, -C₁₋₆алкила, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)R^a, C₁₋₆алкил-C(O)R^a, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-NR^aR^b и -C(O)NR^aR^b;

каждый R^a независимо представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил; и

каждый R^b независимо представляет собой Н или $-C_{1-6}$ алкил.

В одном из вариантов осуществления предложено соединение формулы (I), где каждый из R^E и R^W представляет собой $-O-C_{1-6}alkyl-NR^1R^2$;

R^1 выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил-OR^a и $-C_{1-6}$ алкил-C(O)OR^a.

где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклil необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$;

R^2 выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил-OR^a и $-C_{1-6}$ алкил-C(O)OR^a.

где каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и C_{1-6} алкил- $C(O)NR^aR^b$, or

R¹ и R² объединяются с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1 или 2 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо-, -C₁₋₆алкила, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)R^a, C₁₋₆алкил-C(O)R^a, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-NR^aR^b и -C(O)NR^aR^b;

R^a независимо представляет собой Н или -C₁₋₆алкил; и R^b независимо представляет собой Н или -C₁₋₆алкил.

В одном из вариантов осуществления каждый из R^E и R^W представляет собой $-NR^1R^2$;

R^1 выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил-OR^a и $-C_{1-6}$ алкил-C(O)OR^a.

где каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, галогена, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$;

R^2 выбран из $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-6}$ циклоалкила, гетероциклила, $-C_{2-6}$ алкил- OR^a и $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$.

где каждая алкильная, циклоалкильная или гетероциклическая группа необязательно замещена 1-2 группами, независимо выбранными из $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-3}$ галогеналкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и C_{1-6} алкил- $C(O)NR^aR^b$;

или R¹ и R² объединяются с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из оксо-, -C₁₋₆алкила, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)R^a, C₁₋₆алкил-C(O)R^a, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-NR^aR^b и -C(O)NR^aR^b;

R^a независимо представляет собой Н или -C₁₋₆алкил; и

R^b независимо представляет собой H или -C₁₋₆алкил.

В одном из вариантов осуществления R^E и R^W не содержат амидную группу (т.е. $-NC(O)-$ или $-C(O)N-$). В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один из R^E и R^W содержит гетероцик-

лильный фрагмент, необязательно содержащий оксо.

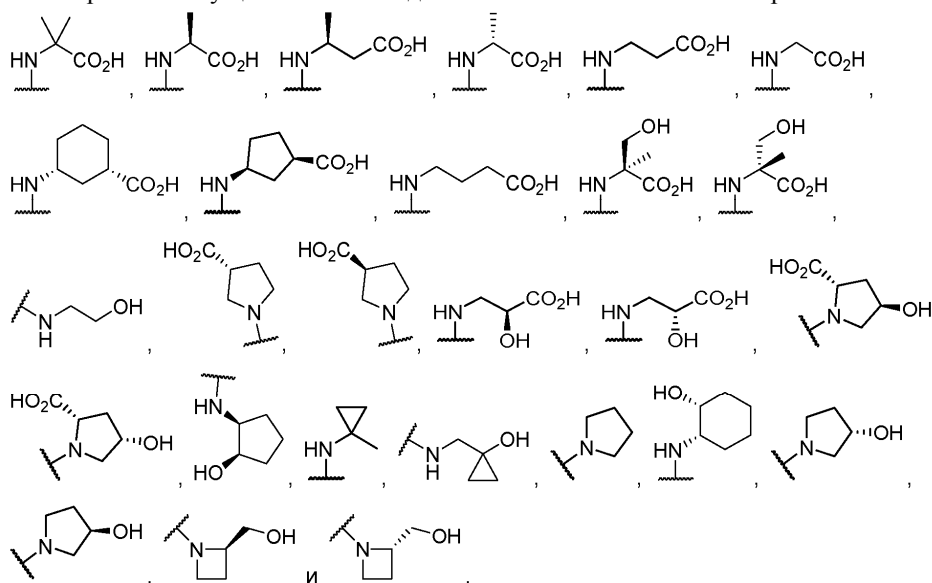
В одном из вариантов осуществления каждый из R^E и R^W независимо представляет собой $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкил- NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил- OC_{1-6} алкил- NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкил- NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкил- $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ алкил- NR^1R^2 , $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ алкил- NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ алкил- NR^1R^2 ;

каждый R^1 независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкилгетероцикл; и

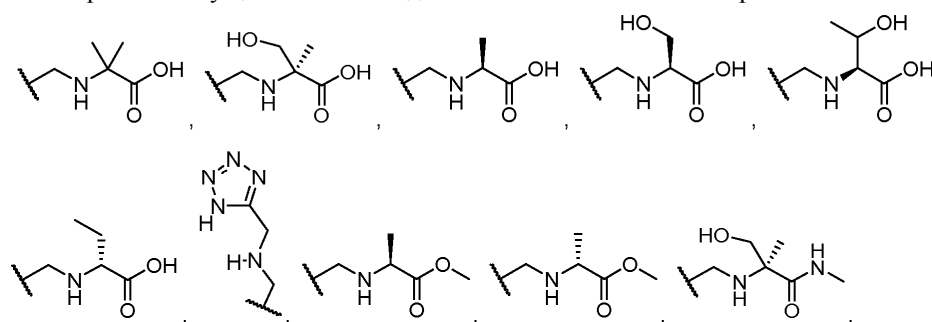
где каждый гетероцикл независимо представляет собой 2,5-дiazаспиро[3.4]октан-6-он, азетидин, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан, пирролидин-2-он, тетрагидрофуран, пирролидин, пиперидин-2-он (36), пиперазин-2-он, 5-окса-2,7-дiazаспиро[3.4]октан-6-он, 3-азабицикло[3.1.0]гексан, 2-азабицикло[2.1.1]гексан, тетрагидро-2H-пиран, 2,6-дiazаспиро[3.4]октан-7-он, 4,5-дигидро-1H-имидазол, 1,4,5,6-тетрагидропиримидин, пиперидин, 1,2,4-оксадиазол-5(2H)-он, 2,5,7-триазаспиро[3.4]октан-6-он, 2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-3-он, 1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-он, 2-азаспиро[4.4]нонан-3-он, 1,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-он, 2-азаспиро[3.3]гептан, оксазолидин-2-он, октагидроциклопента[b]пиррол, октагидроциклопента[c]пиррол, 2-окса-7-азаспиро[4.4]нонан-1-он, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октан, пиперазин, 1,1-диоксотетрагидротиофен, гексагидропирроло[3.4-b]пиррол-6(1H)-он, 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион, 2-метил-1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2-ен-4-он, 1,3,7-триазаспиро[4.4]нонан-2,4-дион, 1,3,7-триазаспиро[4.5]декан-2,4-дион, 6-азаспиро[3.4]октан, 1-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-1,1-диоксид, пиридин-2(1H)-он, изотиазолидин-1,1-диоксид, тиазан-1,1-диоксид, гексагидропирроло[3.4-b]пиррол-2(1H)-он, 2,5,7-триазаспиро[3.4]октан-6,8-дион, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-он, 5-азаспиро[2.4]гептан-4-он, оксетан, морфолин, 2-тиаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксид, гексагидроциклопента[b]пиррол-2(1H)-он, пирролидин-2,5-дион, 6,7-дигидро-5H-пирроло[3.4-b]пиридин или 1,3-диоксолан, и каждый необязательно замещен 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^a$, $-CN$, галогена, C_{1-6} алкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C_{1-3}$ алкил- C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ и $-C_{1-6}$ алкил- $NR^aC(O)R^b$; и

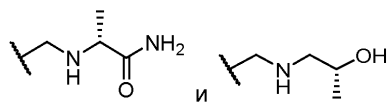
каждый R^2 представляет собой H.

В одном из вариантов осуществления каждый из R^E и R^W независимо выбран из:

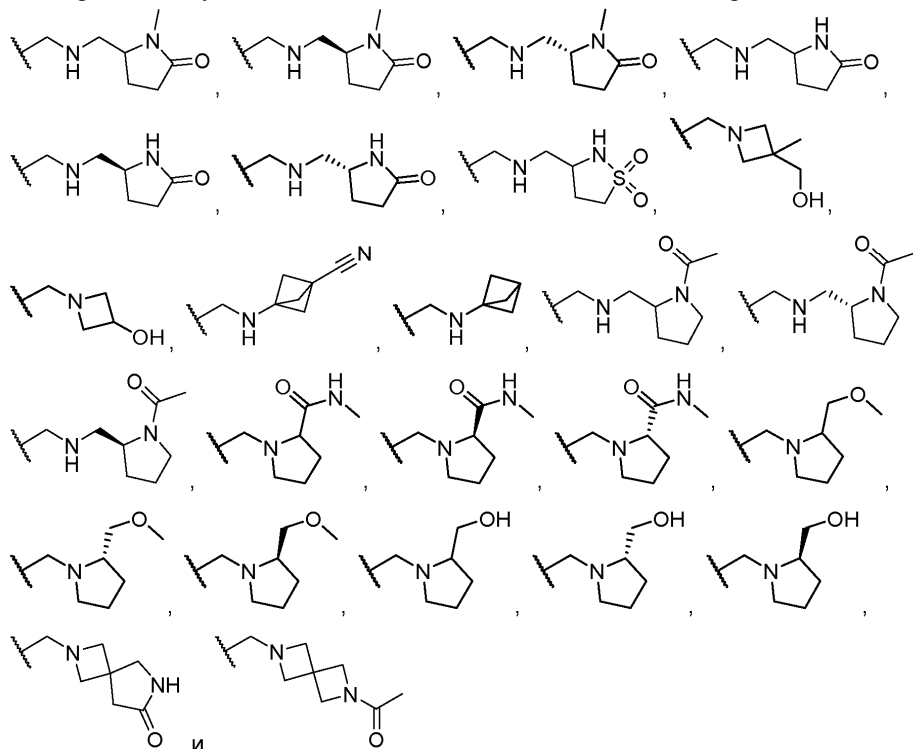


В одном из вариантов осуществления каждый R^W и R^E независимо выбран из:

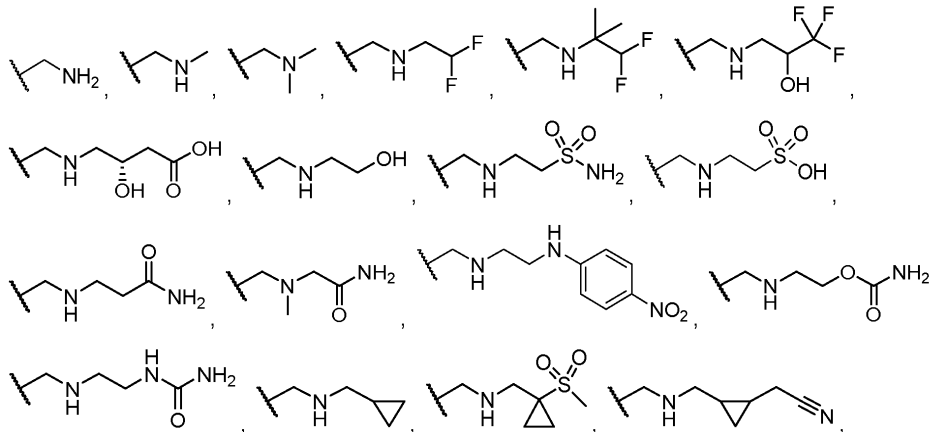


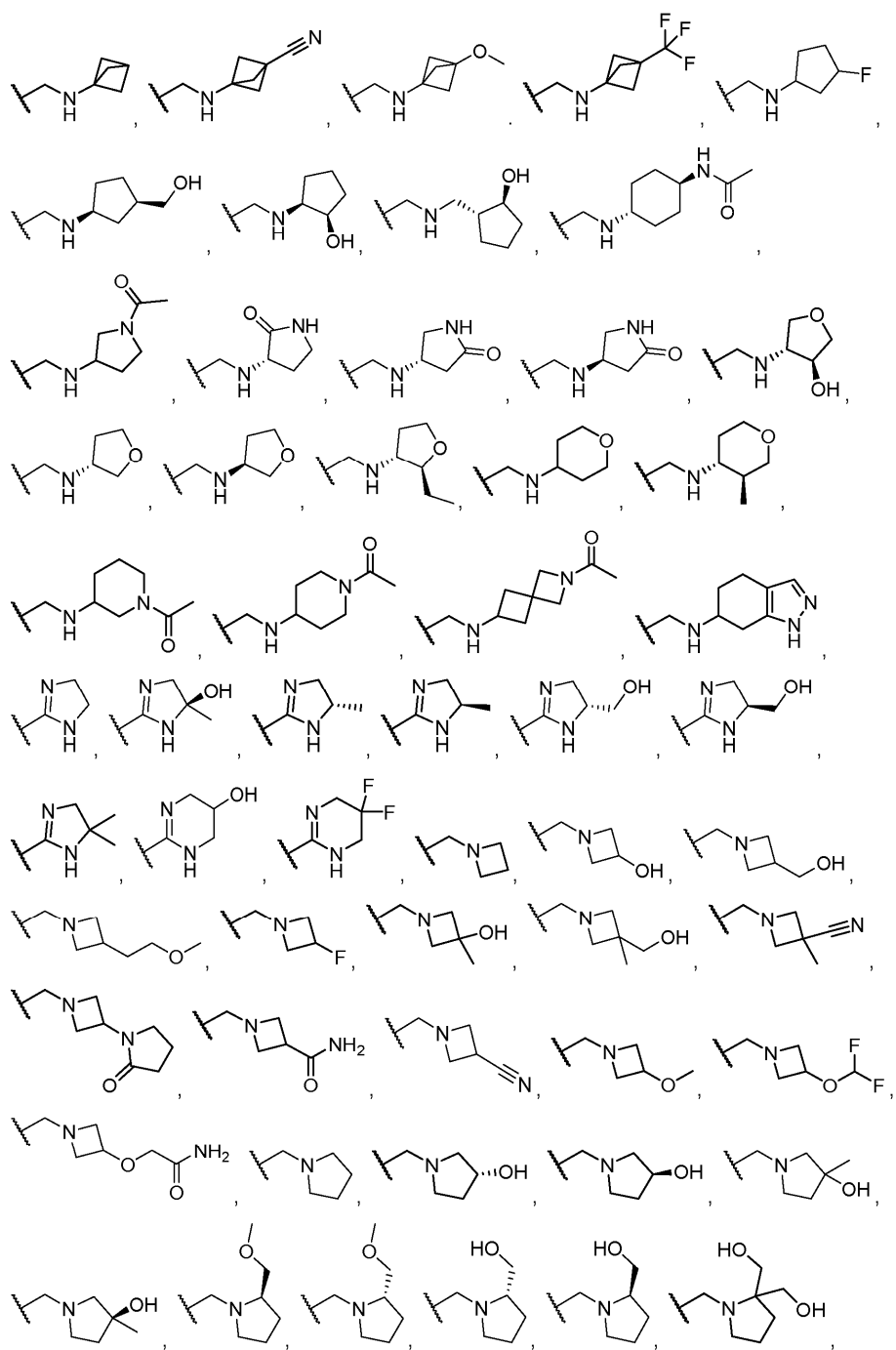


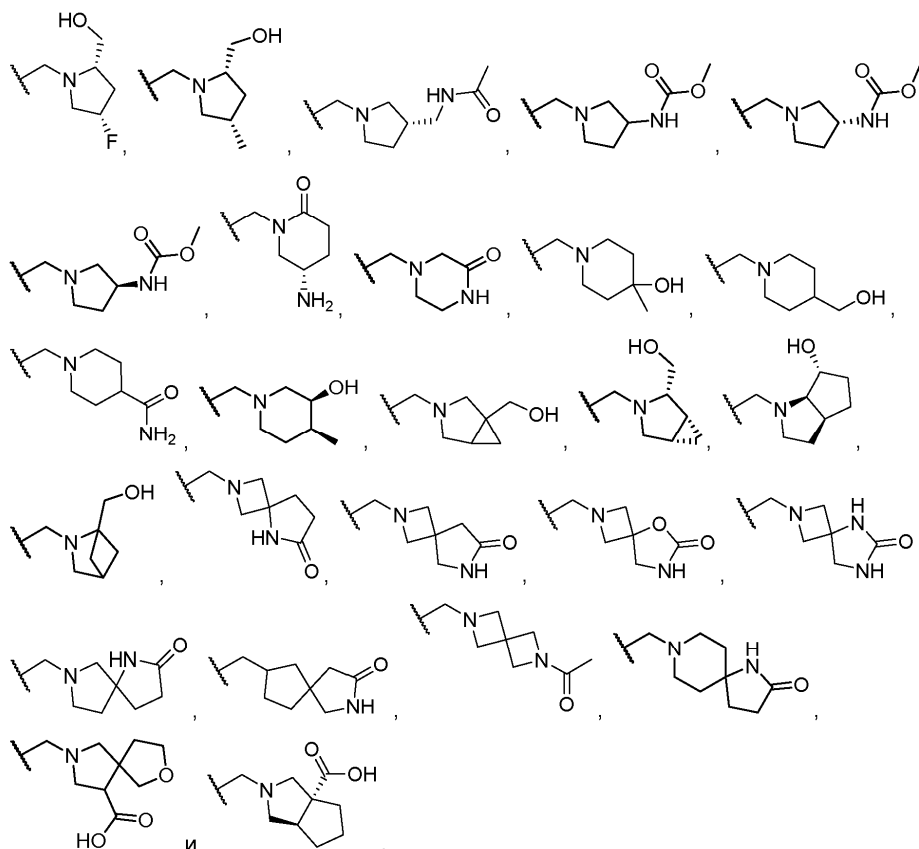
В одном из вариантов осуществления каждый R^E и R^W независимо выбран из:



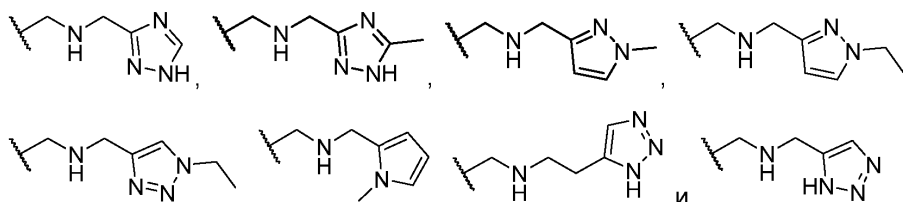
В одном из вариантов осуществления каждый R^W и R^E независимо выбран из:







В одном из вариантов осуществления каждый R^W и R^E независимо выбран из:



В отдельных вариантах осуществления каждый Z^1 независимо представляет собой галоген или $-C_{1-6}$ алкил. В отдельных вариантах осуществления каждый Z^1 представляет собой фтор, хлор или метил.

В отдельных вариантах осуществления каждый Z^1 независимо представляет собой галоген. В отдельных вариантах осуществления каждый Z^1 представляет собой хлор.

В отдельных вариантах осуществления каждый Z^3 независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ алкил или $-O-C_{3-8}$ циклоалкил. В отдельных вариантах осуществления каждый Z^3 представляет собой метил, метокси или циклопропокси.

В отдельных вариантах осуществления каждый Z^3 независимо представляет собой C_{1-6} алкокси. В отдельных вариантах осуществления каждый Z^3 представляет собой метокси.

В отдельных вариантах осуществления ни один из R^E или R^W не представляет собой необязательно замещенное конденсированное 5,6-ароматическое или 5,6-гетероароматическое кольцо. В отдельных вариантах осуществления ни один из Z^1 , Z^3 , R^N , R^E или R^W не представляет собой необязательно замещенное конденсированное 5,6-ароматическое или 5,6-гетероароматическое кольцо.

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

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

Специалисту в данной области техники известно, что каждый вариант осуществления группы (например, R^E), раскрытый в настоящем документе, может быть объединен с любым другим вариантом осуществления каждой из оставшихся групп (например, R^W , Z^1 , Z^3 и т.д.) для создания целого соедине-

ния формулы (I), как раскрыто в настоящем документе, каждое из которых считается входящим в объем настоящего изобретения.

Составы и способы

PD-1 и его лиганд, PD-L1, являются мономерными трансмембранными белками I типа, которые играют ключевые роли в ингибировании и истощении Т-клеток. PD-L1 состоит из двух внеклеточных иммуноглобулин (Ig)-подобных доменов, тогда как PD-1 состоит из единственного внеклеточного Ig-подобного домена и внутриклеточного хвоста. Кристаллическая структура комплекса PD-1/PD-L1 показывает, что PD-1 связывается с PD-L1 со стехиометрией 1:1 с образованием мономерного комплекса (см., например, Cheng et al. *J Biol Chem*, 2013; 288(17): 11771-85, Lin et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105(8): 3011-6, Zak et al. *Structure*, 2015; 23(12): 2341-8). Такое расположение представляет собой особый способ связывания лиганда и механизм передачи сигнала, который отличается от других взаимодействий коингибирующий рецептор/лиганд, таких как CTLA-4/B7, где олигомеризация играет важную роль в передаче сигнала (см., например, Schwartz et al. *Nature*, 2001; 410(6828): 604-8). Взаимодействие PD-1 с PD-L1, наряду с передачей сигналов TCR, приводит к фосфорилированию тирозинов цитоплазматического домена на PD-1 и привлечению тирозинфосфатаз SHP-1 и SHP-2 (Src-homology 2-containing tyrosine phosphatases). Эти фосфатазы дефосфорилируют TCR-ассоциированные белки, что приводит к изменению нижестоящей передачи сигналов, включая блокирование активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и Akt-киназы, нарушение метаболизма глюкозы и ингибирование секреции IL-2 и IFN- γ (см., например, Hofmeyer et al. *J Biomed Biotechnol*, 2011; 2011; 451694, Latchman et al. *Nature immunology*, 2001; 2(3): 261-8).

Моноклональные антитела, разработанные для иммунотерапии рака, связывающиеся с PD-1 или PD-L1, продемонстрировали значительную частоту ответа у пациентов, особенно при меланоме, немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), почечноклеточной карциноме (RCC) и раке мочевого пузыря. Многие из этих исследований показали, что блокада оси PD-1/PD-L1 приводит к усилению цитотоксической активности Т-клеток в месте опухоли (см., например, Wherry EJ. *Nat Immunol*, 2011; 12(6): 492-9). Помимо рака, ингибирование этого пути также показало многообещающие возможности в отношении контроля или устранения хронических вирусных инфекций, таких как HBV (см., например, Bengsch et al. *J Hepatol*, 2014; 61(6):1212-9, Fiscaro et al. *Gastroenterology*, 2010; 138(2), 682-93, 93 e1-4, Fiscaro et al. *Gastroenterology*, 2012; 143(6), 1576-85 e4).

Методы

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), пригодное в качестве ингибитора PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, ингибируют взаимодействие PD-1/PD-L1 путем димеризации PD-L1 или путем индукции или стабилизации образования димера PD-L1.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) для применения в терапии.

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

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

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения для получения лекарственного средства для лечения или устранения HBV. Устранение HBV во время острой инфекции связано с появлением функциональных HBV-специфических CD8⁺ Т-клеток. Напротив, хроническая инфекция характеризуется наличием дисфункциональных HBV-специфических CD8⁺ Т-клеток, неспособных бороться с вирусной инфекцией (см., например, Boni et al. *J Virol*, 2007; 81(8): 4215-4225, Ferrari, *Liver Int*, 2015; 35; Suppl 1:121-8, Fiscaro et al., *Gastroenterology*, 2010; 138(2): 682-693, 93 e1-4, Guidotti et al. *Cell*, 2015; 161(3): 486-500). Механизмы, которые могут способствовать дисфункции HBV-специфических Т-клеток при ХГВ, включают активацию ингибирующих Т-клеточных рецепторов (например, PD-1, CTLA-4 и TIM-3) из-за постоянно высокой вирусной нагрузки и уровней антигенов (см., например, Boni et al. *J Virol*, 2007; 81(8): 4215-4225, Franzese et al. *J Virol*, 2005; 79(6): 3322-3328, Peppas et al. *J Exp Med*, 2013; 210(1): 99-114, Wherry EJ. *Nature immunology* 2011; 12(6): 492-499). Среди всех ингибирующих иммунных рецепторов PD-1 чаще всего активируется на HBV-специфических Т-клетках. Кроме того, многочисленные исследования подтвердили, что большая часть циркулирующих и внутрипеченочных HBV-специфических CD8⁺ Т-клеток у пациентов с ХГВ истощены и экспрессируют высокие уровни PD-1 (см., например, Bengsch et al. *J Hepatol*, 2014; 61(6): 1212-1219, Fiscaro et al., *Gastroenterology*, 2010; 138(2): 682-693, 93 e1-4). Примечательно, что дефекты продукции

эффекторных цитокинов HBV-специфическими CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками были частично устранены путем блокирования взаимодействия PD-1/PD-L1 с помощью антитела к PD-L1 в МНПК, выделенных у пациентов с ХГВ (см., например, Bengsch et al. J Hepatol, 2014; 61(6); 1212-1219, Fisticaro et al., Gastroenterology, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4, Fisticaro et al. Gastroenterology, 2012; 143(6); 1576-1585 e4). Согласно с этими доклиническими данными, клиническое исследование, в котором оценивали α -PD-1 терапию у субъектов с ХГВ, показало значительное снижение уровней HBsAg у большинства субъектов, включая трех из двадцати пациентов со снижением уровней HBsAg более чем на 0,5 log₁₀ и одного субъекта, у которого наблюдалось функциональное излечение (устойчивая потеря HBsAg и появление антител к HBs) (см., например, Gane et al. "A phase I study evaluating anti-PD-1 treatment with or without GS-4774 in HBsAg negative chronic hepatitis B patients", реферат PS-044, Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL); 2017; April 19-23; Амстердам, Нидерланды). В совокупности эти данные демонстрируют, что ингибирование оси PD-1/PD-L1 может улучшить функцию Т-клеток у пациентов с ХГВ и повысить частоту функционального излечения. В настоящем документе раскрыты селективные и эффективные низкомолекулярные ингибиторы PD-L1, которые специфически связываются с PD-L1 и ингибируют взаимодействие PD-1/PD-L1, индуцируя димеризацию PD-L1 (см., например, биологический пример 2).

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, смесь стереоизомеров или таутомер, и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом пациента, включающий введение соединения формулы (I) в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек, выбранными из ниволумаба, пембролизумаба и атезолизумаба.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) для применения для получения лекарственного средства для лечения рака.

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

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

"Вводить" или "введение" относится к доставке одного или более терапевтических агентов пациенту. В одном из вариантов осуществления введение представляет собой монотерапию, при которой соединение формулы (I) является единственным активным ингредиентом, вводимым пациенту, нуждающемуся в терапии. В еще одном варианте осуществления введение представляет собой совместное введение, так что два или более терапевтических агентов доставляются вместе во время курса лечения. В одном из вариантов осуществления два или более терапевтических агентов могут быть вместе введены в состав одной лекарственной формы или "комбинированную единицу дозирования" или введены в состав лекарственных форм по отдельности и впоследствии объединены в комбинированную единицу дозирования, что является типичным для внутривенного введения или перорального введения в виде однослойной или двухслойной таблетки или капсулы.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся в этом пациенту-человеку в эффективном количестве, таком как от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг в сутки указанного соединения. В одном из вариантов осуществления эффективное количество составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 200 мг в сутки. В одном из вариантов осуществления эффективное количество составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг в сутки. В других вариантах осуществления эффективное количество со-

ставляет приблизительно 1 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 18 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 80 мг или приблизительно 100 мг в сутки.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один дополнительный противораковый агент вводят нуждающемуся в этом пациенту-человеку в эффективном количестве каждого из агентов, независимо составляющем от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1000 мг на соединение или препарат в сутки на соединения. В одном из вариантов осуществления эффективное количество комбинированного лечения соединением формулы (I) и дополнительным соединением независимо составляет от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 200 мг на соединение в сутки. В одном из вариантов осуществления эффективное количество комбинированного лечения соединением формулы (I) и дополнительным соединением независимо составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг на соединение в сутки. В других вариантах осуществления эффективное количество комбинированного лечения соединением формулы (I) и дополнительным соединением для каждого компонента составляет приблизительно 1 мг, приблизительно 3 мг, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 15 мг, приблизительно 18 мг, приблизительно 20 мг, приблизительно 30 мг, приблизительно 40 мг, приблизительно 60 мг, приблизительно 80 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг или приблизительно 500 мг каждого в сутки.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) и/или комбинацию соединения формулы (I) и дополнительного противоракового агента или их фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в сутки. В еще одном варианте осуществления соединение формулы (I) и/или дополнительный противораковый агент или их фармацевтически приемлемую соль вводят в виде насыщающей дозы от приблизительно 10 мг до приблизительно 500 мг на соединение в первый день и каждый день или через день или еженедельно в течение до одного месяца с последующей регулярной схемой введения соединения формулы (I) и/или одного или более дополнительных противораковых агентов или видов терапии. Поддерживающая доза может составлять 1-500 мг ежедневно или еженедельно для каждого компонента многокомпонентной схемы медикаментозного лечения. Квалифицированному специалисту по уходу или лечащему врачу известно, какой режим дозирования лучше всего подходит для конкретного пациента или конкретных условий, и он сможет принять надлежащие решения о схеме лечения для этого пациента. Таким образом, в еще одном варианте осуществления квалифицированный специалист по уходу может адаптировать режим дозирования соединения формулы (I) и/или дополнительного агента(ов), как раскрыто в настоящем документе, в соответствии с конкретными потребностями пациента. Таким образом, ясно, что количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фактически вводимое количество дополнительного агента обычно определяется врачом с учетом значимых обстоятельств, включая состояние(я), подлежащее лечению, выбранный способ введения, фактическое вводимое соединение (например, соль или свободное основание) и его относительную активность, возраст, массу тела и ответ отдельно взятого пациента, тяжесть симптомов пациента, и т.п.

Совместное введение может также включать введение входящих в состав лекарственных препаратов, например, одного или более соединений формулы (I) и одного или более дополнительных агентов (например, второго, третьего, четвертого или пятого) противораковых или других терапевтических агентов. Такая комбинация одного или более соединений формулы (I) и одного или более дополнительных противораковых или других терапевтических агентов может вводиться одновременно или последовательно (одно за другим) в течение разумного периода времени после каждого введения (например, приблизительно от 1 мин до 24 ч) в зависимости от фармакокинетических и/или фармакодинамических свойств каждого агента или комбинации. Совместное введение может также включать лечение комбинированным препаратом, в котором агенты схемы лечения можно комбинировать в установленной дозировке или комбинированной среде для введения, например, твердой, жидкой или аэрозольной. В одном из вариантов осуществления может быть использован набор для введения лекарственного средства или компонентов лекарственного средства.

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

"Внутривенное введение" означает введение веществ непосредственно в вену или "внутривенно". По сравнению с другими способами введения, внутривенный (в/в) способ является более быстрым способом доставки жидкостей и лекарственных средств по всему организму. Инфузионный насос позволяет точно контролировать скорость потока и общее количество доставляемого лекарственного средства. Однако в случаях, когда изменение скорости потока не будет иметь серьезных последствий или если насосы недоступны, лекарственное средство часто оставляют стекать по каплям, просто помещая пакет над уровнем пациента и используя зажим для регулирования скорости. В качестве альтернативы можно ис-

пользовать устройство для быстрой инфузии, если пациенту требуется высокая скорость потока, а устройство для внутривенного доступа имеет достаточно большой диаметр, чтобы вместить его. Оно представляет собой либо надувную манжету, помещенную вокруг пакета для жидкости, чтобы нагнетать жидкость в организм пациента, либо подобное электрическое устройство, которое также может нагревать вводимую жидкость. Когда пациенту требуются лекарственные средства только в определенное время, применяют интермиттирующую инфузию, не требующую дополнительной жидкости. В ней могут быть использованы те же методы, что и при внутривенном капельном введении (насос или капельное введение самотеком), но после введения полной дозы лекарственного средства трубку отсоединяют от устройства для внутривенного доступа. Некоторые лекарственные средства также вводят путем внутривенного болюсного введения или болюса, что означает, что шприц подключается к устройству для внутривенного доступа, и лекарственное средство вводится напрямую (медленно, если это может вызвать раздражение вены или вызвать слишком быстрое действие). После введения лекарственного средства в поток жидкости в трубке для внутривенного введения необходимы какие-либо средства обеспечения его попадания из трубки в организм пациента. Обычно это достигается за счет того, что поток жидкости течет нормально и тем самым переносит лекарственное средство в кровоток; тем не менее, иногда применяют вторую инъекцию жидкости в качестве "промывки" после инъекции, чтобы быстрее продвинуть лекарственное средство в кровоток. Таким образом, в одном из вариантов осуществления соединение(я) или комбинация соединений, описанных в настоящем документе, могут быть введены путем внутривенного введения по отдельности или в комбинации с введением определенных компонентов схемы лечения пероральным или парентеральным способом.

"Пероральное введение" представляет собой способ введения, при котором вещество принимают внутрь, и включает буккальное, сублабиальное и сублингвальное введение, а также энтеральное введение и введение через дыхательные пути, если только оно не осуществляется, например, через трубку и лекарственное средство поэтому не контактирует напрямую со слизистой оболочкой полости рта. Типичная форма перорального введения терапевтических агентов включает применение таблеток или капсул. Таким образом, в одном из вариантов осуществления соединение(я) или комбинация соединений, описанных в настоящем документе, могут быть введены пероральным способом по отдельности или в комбинации с введением определенных компонентов схемы лечения внутривенным или парентеральным способом.

Фармацевтические препараты

Соединение(я) формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены в составе фармацевтического препарата. Фармацевтические препараты/композиции, рассматриваемые в настоящем изобретении, содержат, помимо носителя, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или комбинацию соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в комбинации с дополнительным агентом, таким как, например, ипилимумаб или его фармацевтически приемлемая соль.

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

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

При изготовлении фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно в комбинации с дополнительным агентом/видом терапии, пригодными для этой цели, или их фармацевтически приемлемой солью, активный ингредиент обычно разбавляют вспомогательным веществом или носителем и/или заключают в или смешивают с таким носителем, который может иметь форму капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может представлять собой твердое, полутвердое

или жидкое вещество (как указано выше), которое выполняет функцию наполнителя, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 20 мас.% активных веществ, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и упакованных в стерильных условиях порошков.

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

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

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

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

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

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

"Лекарственная форма с замедленным высвобождением" или "лекарственная форма с пролонгированным высвобождением" представляет собой лекарственную форму, разработанную для медленного высвобождения терапевтического агента в организм в течение продолжительного периода времени, тогда как "лекарственная форма с немедленным высвобождением" представляет собой лекарственную форму, разработанную для быстрого высвобождения терапевтического агента в организм в течение более короткого периода времени. В некоторых случаях лекарственная форма с немедленным высвобождением может быть покрыта таким образом, чтобы терапевтический агент высвобождался только после того, как он достигнет желаемой цели в организме (например, желудка). Специалист в данной области техники способен разработать лекарственные формы с замедленным высвобождением раскрытых в настоящем документе соединений без проведения дополнительных экспериментов. Таким образом, в одном из вари-

антов осуществления соединения(я) или комбинация соединений, описанных в настоящем документе, могут быть доставлены в составе лекарственных форм с замедленным высвобождением, по отдельности или в комбинации с введением определенных компонентов схемы лечения пероральным, внутривенным или парентеральным способом.

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

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

Готовые изделия

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

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

Также предложены единичные лекарственные формы фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

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

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

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

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

Также предложено готовое изделие, включающее соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или сольват; и контейнер. В одном из вариантов осуществления контейнер может представлять собой флакон, сосуд, ампулу, предварительно заполненный шприц или пакет для внутривенного вливания.

Препараты соединения (соединений) согласно настоящему изобретению, т.е. соединения формулы (I) или комбинации соединения формулы (I) и дополнительного агента, могут быть получены путем смешивания указанных соединений или их соли с одним или более нетоксичными фармацевтически приемлемыми наполнителями, носителями и/или разбавителями, и/или адъювантами, в совокупности назы-

ваемыми в настоящем документе вспомогательными веществами или веществами-носителями. Соединения согласно изобретению могут быть введены любым подходящим способом, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, подходящей для такого способа, и в терапевтически эффективной дозе. Соединения или комбинация соединений согласно изобретению могут быть доставлены перорально, через слизистые оболочки, парентерально, в том числе внутрисосудисто, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно и интраназально в лекарственных формах, содержащих обычные фармацевтические вспомогательные вещества.

В одном из вариантов осуществления комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного агента, пригодного для лечения рака, может иметь вид препарата с установленной дозой или комбинированной дозой в виде таблетки, капсулы или предварительно приготовленной смеси для внутривенного введения. В еще одном варианте осуществления комбинированный препарат с установленной дозой предпочтительно содержит соединение формулы (I) и дополнительный противораковый агент. Другие препараты с установленной дозой могут включать предварительно приготовленные жидкости, суспензии, эликсиры, аэрозольные спреи или пластырные формы выпуска. В контексте настоящего документа препараты с установленной дозой или комбинированной дозой являются синонимами одновременного совместного введения активных ингредиентов соединения (I) и по меньшей мере одного дополнительного агента.

Комбинированная терапия

Также предложены способы лечения, при которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в комбинации с одним или более дополнительными активными агентами или видами терапии. Описанное в настоящем документе соединение может быть использовано или комбинировано с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Один или более дополнительных терапевтических агентов включают, не ограничиваясь перечисленным, ингибитор, агонист, антагонист, лиганд, модулятор, стимулятор, блокатор, активатор или супрессор гена, лиганд, рецептор, белок, фактор, такой как гомолог 1 онкогена вируса мышинного лейкоза Абелсона (ABL, такой как ABL1), ацетил-КоА карбоксилазу (такую как ACC1/2), активированную киназу CDC (ACK, такую как ACK1), аденозиндеаминазу, аденозиновый рецептор (такой как A2B, A2a, A3), аденилатциклазу, АДФ-рибозилциклазу-1, рецептор адренокортикотропного гормона (ACTH), аэролизин, ген AKT1, протеинкиназу Alk-5, щелочную фосфатазу, альфа-1 адренорецептор, альфа-2 адренорецептор, альфа-кетоглутаратдегидрогеназу (KGDH), аминопептидазу N, АМФ-активируемую протеинкиназу, киназу анапластической лимфомы (ALK, такую как ALK1), андрогеновый рецептор, ангиопоэтин (такой как лиганд-1, лиганд-2), ген ангиотензина (AGT), протеинкиназу гомолога 1 онкогена вируса мышинной тимомы (AKT) (такую как AKT1, AKT2, AKT3), ген аполипопротеина А-I (APOA1), апоптоз-индуцирующий фактор, апоптозный белок (такой как 1, 2), регулирующие апоптотические сигналы киназу (ASK, такую как ASK1), аргиназу (I), аргининдеаминазу, ароматазу, ген астероидного гомолога 1 (ASTE1), связанную с атаксией-телеангиэктазией и Rad 3 (ATR) серин/треонин-протеинкиназу, протеинкиназу Аутога (такую как 1, 2), рецептор тирозинкиназы Axl, ген, содержащий бакуловирусный IAP повтор 5 (BIRC5), базиджин, ген В-клеточной лимфомы 2 (BCL2), Bcl2-связывающий компонент 3, белок Bcl2, ген BCL2L11, белок и ген BCR (область локализации сайта инициации реаранжировки), бета-адренорецептор, бета-катенин, В-лимфоцитарный антиген CD19, В-лимфоцитарный антиген CD20, молекулу В-лимфоцитарной клеточной адгезии, В-лимфоцитарный стимулирующий лиганд, лиганд костного морфогенетического белка-10, модулятор лиганда костного морфогенетического белка-9, белок брахиурии, рецептор брадикинина, протоонкоген B-Raf (BRAF), тирозинкиназу Bcr-Abl, бромодомен и внешний домен (BET)-содержащий белок (такой как BRD2, BRD3, BRD4), тирозинкиназу Брутона (BTK), кальмодулин, кальмодулин-зависимую протеинкиназу (CaMK, такую как CaMKII), раково-тестикулярный антиген 2, раково-тестикулярный антиген NY-ESO-1, ген раково-тестикулярного антигена 1B (CTAG1), каннабиноидный рецептор (такой как CB1, CB2), карбоангидразу, казеинкиназу (CK, такую как CKI, CKII), каспазу (такую как каспаза-3, каспаза-7, каспаза-9), CASP8-FADD-подобный регулятор цистеинпептидазы, связанной с каспаза 8-апоптозом, белок домена рекрутирования каспазы-15, катепсин G, ген CCR5, CDK-активирующую киназу (CAK), киназу контрольных точек (такую как CHK1, CHK2), хемокиновый (C-C мотива) рецептор (такой как CCR2, CCR4, CCR5, CCR8), хемокиновый (C-C мотива) рецептор (такой как CXCR4, CXCR1 и CXCR2), лиганд хемокина CC21, рецептор холецистокинина CCK2, хорионический гонадотропин, c-Kit (тирозин-протеинкиназа Kit или CD117), клаудин (такой как 6, 18), кластер дифференцировки (CD), такой как CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, лиганд рецептора CD40, лиганд CD40, ген CD40LG, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e, ген CD70, CD74, CD79, CD79b, ген CD79B, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, антиген CD276; ген кластерина (CLU), кластерин, c-Met (рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR)), комплемент C3, фактор роста соединительной ткани, субъединица 5 сигнасомы COP9, CSF-1 (рецептор колониестимулирующего фактора 1), ген CSF2, рецептор CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4), циклин D1, циклин G1, циклинзависимые киназы (CDK, такая как CDK1, CDK1B, CDK2-9), циклооксигеназу (такую как 1, 2), ген CYP2B1, цистеин-пальмитойлтрансферазу дикобраза, цитохром P450 11B2, цитохром P450 17, цитохром P450 17A1,

цитохром P450 2D6, цитохром P450 3A4, цитохром P450-редуктазу, cytokine signalling (передача сигналов от цитокина)-1, cytokine signalling-3, цитоплазматическую изоцитратдегидрогеназу, цитозиндезаминазу, цитозин-ДНК-метилтрансферазу, цитотоксический Т-лимфоцитарный белок-4, ген DDR2, дельта-подобный лиганд белка (такой как 3, 4), дезоксирибонуклеазу, лиганд Dickkopf-1, дигидрофолатредуктазу (DHFR), дигидропиримидиндегидрогеназу, дипептидилпептидазу IV, рецептор с дискоидиновым доменом (DDR, такой как DDR1), ДНК-связывающий белок (такой как HU-бета), ДНК-зависимую протеинкиназу, ДНК-гиразу, ДНК-метилтрансферазу, ДНК-полимеразу (такую как альфа), ДНК-праймазу, dUTP-пирофосфатазу, L-дофахромтауомеразу, белок, подобный белку микротрубочек иглокожих 4, тирозинкиназный рецептор EGFR, эластаза, фактор элонгации 1-альфа 2, фактор элонгации 2, эндоглин, эндонуклеазу, эндоплазмин, эндосиалин, эндостатин, эндотелин (такой как ET-A, ET-B), усилитель гомолога zeste 2 (EZH2), тирозинкиназу эфрина (EPH) (такую как EphA3, Ephb4), лиганд эфрина B2, эпидермальный фактор роста, рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), ген рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), эпиген, адгезивную молекулу эпителиальных клеток (EpCAM), тирозинкиназный рецептор Erb-b2 (v-erb-b2 гомолог 2 онкогена вируса эритробластога птиц), тирозинкиназный рецептор Erb-b3, тирозинкиназный рецептор Erb-b4, Е-селектин, эстрадиол-17-бета дегидрогеназу, эстрогеновый рецептор (такой как альфа, бета), рецептор, связанный с эстрогеном, ген эукариотического фактора инициации трансляции 5A (EIF5A), экспортин 1, киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (такую как 1, 2), киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (ERK), фактор (такой как Ха, VIIa), рецептор фарнезоида x (FXR), Fas-лиганд, синтазу жирных кислот (FASN), ферритин, лиганд FGF-2, лиганд FGF-5, фактор роста фибробластов (FGF, такой как FGF1, FGF2, FGF4), фибронектин, Fms-подобную тирозинкиназу-3 (Flt3), лиганд Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT3L), киназу фокальной адгезии (FAK, такую как FAK2), простат-специфический мембранный антиген, фолатгидролазу 1 (FOLH1), рецептор фолиевой кислоты (такой как альфа), фолат, транспортер фолатов 1, тирозинкиназу FYN, фермент, расщепляющий белок в месте спаренных основных аминокислот (FURIN), бета-глюкуронидазу, галактозилтрансферазу, галектин-3, ганглиозид GD2, глюкокортикоид, глюкокортикоид-индуцированный рецептор семейства TNFR (GITR), глутаматкарбоксипептидазу II, глутаминазу, глутатион-S-трансферазу P, гликоген-синтаза-киназу (GSK, такая как 3-бета), глипикан-3 (GPC3), гонадотропин-высвобождающий гормон (GNRH), рецептор гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), лиганд гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (GCSF), белок, связанный с рецептором фактора роста 2 (GRB2), Grp78 (регулируемый глюкозой белок 78 кДа) кальций-связывающий белок, ген молекулярного шаперона groEL2, гемоксигеназу 1 (HO1), белки теплового шока (такой как 27, 70, 90 альфа, бета), ген белка теплового шока, рецептор термостабильного энтеротоксина, белок hedgehog, гепарапазу, фактор роста гепатоцитов, HERV-H LTR связывающий белок 2, гексокиназу, H2-гистаминовый рецептор, гистоновую метилтрансферазу (DOT1L), гистондеацетилазу (HDAC, такую как 1, 2, 3, 6, 10, 11), гистон H1, гистон H3, антиген HLA класса I (A-2 альфа), антиген HLA класса II, белок гомеобокса NANOG, ген HSPB1, человеческий лейкоцитарный антиген (HLA), белок вируса папилломы человека (такой как E6, E7), гиалуроновую кислоту, гиалуронидазу, фактора, индуцируемого гипоксией, 1-альфа (HIF1 α), импринтинговый ген транскрипта, экспрессируемого при беременности (H19), митоген-активируемую протеинкиназу 1 (MAP4K1), тирозин-протеинкиназу HCK, I-каппа-B киназу (IKK, такую как IKK β), IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-12, ген IL-12, IL-15, IL-17, ген IL-2, альфа-субъединицу рецептора IL-2, IL-2, рецептор IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, иммуноглобулин (такой как G, G1, G2, K, M), Fc-рецептор иммуноглобулина, Fc-рецептор иммуноглобулина гамма (такой как I, III, IIIA), индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO, такую как IDO1), ингибитор индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназы 1, инсулиновый рецептор, инсулиноподобный фактор роста (такой как 1, 2), интегрин альфа-4/бета-1, интегрин альфа-4/бета-7, интегрин альфа-5/бета-1, интегрин альфа-V/бета-3, интегрин альфа-V/бета-5, интегрин альфа-V/бета-6, молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), интерферон (такой как альфа, альфа 2, бета, гамма), интерферон-индуцибельный белок, отсутствующий при меланоме 2 (AIM2), рецептор интерферона I типа, лиганд интерлейкина 1, рецептор интерлейкина 13 альфа 2, лиганд интерлейкина 2, рецептор интерлейкина-1-ассоциированную киназу 4 (IRAK4), интерлейкин-2, лиганд интерлейкина-29, изоцитратдегидрогеназу (такая как IDH1, IDH2), Янус-киназу (JAK, такую как JAK1, JAK2), Jun N-терминальную киназу, ген калликреин-связанной пептидазы 3 (KLK3), Ig-подобный рецептор клеток-киллеров, рецептор с доменом, содержащим киназную вставку (KDR), кинезин-подобный белок KIF11, ген гомолога вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен (KRAS), рецептор кисспептина (KiSS-1), ген KIT, тирозинкиназу гомолога вирусного онкогена саркомы кошек v-kit Харди-Цукермана 4 (KIT), лактоферрин, ланостерин-14 деметилазу, LDL рецептор-ассоциированный белок-1, лейкотриен-A4-гидролазу, листериолизин, L-селектин, рецептор лютеинизирующего гормона, лиазу, белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3), лимфоцитарный антиген 75, рецептор лимфоцитарного функционального антигена-3, лимфоцит-специфическую тирозиновую протеинкиназу (LCK), лимфотактин, Lyn (Lck/Yes новую) тирозинкиназу, лизиндеметилазы (такие как KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), рецептор лизофосфатидной кислоты-1, ген белка семейства белков лизосомальной мембраны (LAMP), гомолог лизилоксидазы 2, белок лизилоксидазы (LOX), лизилоксидазоподобный белок (LOXL, такой как LOXL2), киназу прогениторных гемопоэтических клеток 1 (HPK1), ген рецептора фактора рос-

та гепатоцитов (MET), лиганд макрофагального колониестимулирующего фактора (MCSF), фактор ингибирования миграции макрофагов, ген *MAGEC1*, ген *MAGEC2*, главный белок vault, MAPK-активируемую протеинкиназу (такую как *MEK2*), связанный с *Mas* рецептор, сопряженный с G-белком, матриксную металлопротеиназу (MMP, такую как *MMP2*, *MMP9*), белок дифференцировки *Mcl*, p53-связывающий белок *Mdm2*, белок *Mdm4*, антиген меланомы *Melan-A* (*MART-1*), белок меланоцитов *Pmel 17*, лиганд меланоцитостимулирующего гормона, ген антигена меланомы семейства *A3* (*MAGEA3*), меланома-ассоциированный антиген (такой как 1, 2,3,6), мембранную медную аминоксидазу, мезотелин, тирозинкиназа *MET*, метаболитный рецептор глутамата 1, металлоредуктазу *STEAP1* (шеститрансмембранный эпителиальный простатический антиген 1), метастин, метионинаминопептидазу-2, метилтрансферазу, митохондриальную 3-кетоацил-коэнзим-А-тиолазу, митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), митоген-активируемую протеинкиназу (MEK, такую как *MEK1*, *MEK2*), mTOR (механистическая мишень рапамицина (серин/треонин-киназа), комплекс mTOR (такой как 1,2), муцин (такой как 1, 5A, 16), гомолог *mut T* (*MTH*, такой как *MTH1*), протоонкогенный белок *Мус* ген миелоидного лейкоза 1 (*MCL1*), белок миристилированного аланин-богатого субстрата протеинкиназы *C* (*MARCKS*), НАД АДФ-рибозилтрансферазу, рецептор натрийуретического пептида *C*, молекулу адгезии нервных клеток 1, рецептор нейрокина 1 (*NK1*), рецептор нейрокина, нейропептин 2, NF- κ B-активирующий белок, NIMA-связанную киназу 9 (*NEK9*), синтазу оксида азота, рецептор NK-клеток, рецептор *NK3*, *NKG2 A B* активирующий NK-рецептор, норадреналиновый транспортер, Notch (такой как рецептор Notch-2, рецептор Notch-3, рецептор Notch-4), ядерный фактор-2, подобный эритроидному деривату-2, ядерный фактор (NF) каппа B, нуклеолин, нуклеофосмин, киназу анапластической лимфомы и нуклеофосмина (*NPM-ALK*), 2-оксоглутаратдегидрогеназу, 2,5-олиго-аденилат-синтетазу, О-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу, опиоидный рецептор (такой как дельта), орнитиндекарбоксилазу, оротат-фосфорилтрансферазу, орфанный ядерный гормональный рецептор *NR4A1*, остеокальцин, фактор дифференцировки остеокластов, остеопонтин, рецептор *OX-40* (член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 4 *TNFRSF4* или *CD134*), белок *P3*, киназу *p38*, MAP-киназу *p38*, белок-супрессор опухолевого роста *p53*, лиганд паратиреоидного гормона, рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (*PPAR*, такие как альфа, дельта, гамма), Р-гликопротеин (такой как 1), гомолог фосфатазы и тензина (*PTEN*), фосфатидилинозитол-3-киназу (*PI3K*), фосфоинозитид-3-киназу (*PI3K*, такую как альфа, дельта, гамма), киназу фосфорилазы (*PK*), ген *PKN3*, плацентарный фактор роста, фактор роста тромбоцитов (*PDGF*, такой как альфа, бета), фактор роста тромбоцитов (*PDGF*, такой как альфа, бета), транспортер плейотропной лекарственной резистентности, плексин *B1*, ген *PLK1*, Polo-подобную киназу (*PLK*), Polo-подобную киназу 1, поли(АДФ-рибоза)-полимеразу (*PARP*, такую как *PARP1*, 2 и 3), ген предпочтительно экспрессируемого антигена меланомы (*PRAME*), пренил-связывающий белок (*PrPB*), вероятный фактор транскрипции *PML*, прогестероновый рецептор, белок программируемой клеточной смерти 1 (*PD-1*), ингибитор лиганда программируемой клеточной смерти 1 (*PD-L1*), ген просапопина (*PSAP*), рецептор простаноида (*EP4*), простат-специфический антиген, простатическую кислоту фосфатазу, протеасому, белок *E7*, фарнезилтрансферазу, протеинкиназу (*PK*, такую как *A*, *B*, *C*), тирозин-протеинкиназу, тирозинфосфатазу-бета, протоонкогенную серин/треонин-протеинкиназу (*PIM*, такую как *PIM-1*, *PIM-2*, *PIM-3*), Р-селектин, пурин-нуклеозидфосфорилазу, пуринергический рецептор *P2X* лиганд-зависимый ионный канал 7 (*P2X7*), пируватдегидрогеназу (*PDH*), киназу пируватдегидрогеназы, пируваткиназу (*PK*), 5-альфа-редуктазу, проетинкиназу *Raf* (такую как 1, *B*), ген *RAF1*, ген *Ras*, ГТФазу *Ras*, ген *RET*, рецептор тирозинкиназы *Ret*, белок ретинобластомы, рецептор ретиноевой кислоты (такой как гамма), ретиноидный X рецептор, ГТФазу *Rheb* (гомолог *Ras*, в большом количестве содержащийся в головном мозге), *Rho* (гомолог *Ras*)-ассоциированную протеинкиназу 2, рибонуклеазу, рибонуклеотид-редуктазу (такую как субъединица *M2*), рибосомальную протеинкиназу *S6*, РНК-полимеразу (такую как I, II), тирозинкиназу *Ron* (*Recepteur d'Origine Nantais*), ген *ROS1* (*ROS* протоонкоген 1, рецепторная тирозинкиназа), тирозинкиназу *Ros1*, транскрипционный фактор, связанный с карликовостью 3, гамма-секретазу, кальций-связывающий белок *S100 A9*, саркоплазматическая кальций-АТФазу, белок вторичный митохондриальный активатор каспаз (*SMAC*), секретируемый связанный с ожогом белок-2, семафорин-40, сериновую протеазу, серин/треонин-киназу (*STK*), серин/треонин-протеинкиназу (*TBK*, такую как *TBK1*), преобразователь сигналов и активатор транскрипции (*STAT*, такой как *STAT-1*, *STAT-3*, *STAT-5*), член 7 семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (*SLAM*), ген шеститрансмембранного эпителиального простатического антигена (*STEAP*), *SL* лиганд цитокина, рецептор *smoothened* (*SMO*), натрий-йодный котранспортер, натрий-фосфатный котранспортер 2B, рецептор соматостатина (такой как 1, 2, 3, 4, 5), белок *Sonic hedgehog*, *Son of sevenless* (*SOS*), фактор транскрипции специфический белок 1 (*Sp1*), сфингомиелинсинтазу, сфингозинкиназу (такую как 1, 2), сфингозин-1-фосфатный рецептор-1, тирозинкиназу селезенки (*SYK*), ген *SRC*, тирозинкиназу *Src*, ген *STAT3*, стероидсульфатазу, рецептор стимулятора генов интерферона (*STING*), белок-стимулятор генов интерферона, лиганд стромального клеточного фактора 1, *SUMO* (малый убиквитин-подобный модификатор), супероксид-дисмутаза, белок сурвивин, синапсин 3, синдекан-1, альфа-синуклеин, Т-клеточный поверхностный гликопротеин *CD28*, *tanp*-связывающую киназу (*TBK*), ген субъединицы *B* РНК-полимеразы I *TATA* бокс-связывающего белок-ассоциированного фактора (*TAF1B*), дзета-цепь Т-клеточного *CD3* гликопротеина,

дифференцировочный антиген Т-клеток CD6, белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3), Т-клеточный поверхностный гликопротеин CD8, протеин-тирозинкиназу Тес, рецептор тирозинкиназы Тек, теломераза, ген обратной транскриптазы теломеразы (TERT), тенасцин, лиганд TGF-бета 2, рецептор тромбopoэтина, тимидинкиназу, тимидинфосфорилазу, тимидилатсинтазу, тимозин (такой как альфа 1), рецептор тиреоидного гормона, рецептор тиреостимулирующего гормона, тканевый фактор, TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд, TNFRI-ассоциированный домен смерти, рецептор TNF-связанного апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL), ген TNFSF11, ген TNFSF9, Toll-подобный рецептор (TLR, такой как 1-13), топоизомеразу (такую как I, II, III), фактор транскрипции, трансферазу, трансферрин, киназу трансформирующего фактора роста (TGF, такую как бета), рецепторную киназу трансформирующего фактора роста TGF- β , транслутаминазу, белок, связанный с транслокацией, трансмембранный гликопротеин NMB, трансдуктор кальциевого сигнала Tgpr-2, ген трофобластического гликопротеина (TPBG), трофобластический гликопротеин, рецептор тропомиозин-рецепторной киназы (Trk) (такой как TrkA, TrkB, TrkC), триптофан-5-гидроксилазу, тубулин, фактор некроза опухоли (TNF, такой как альфа, бета), рецептор фактора некроза опухоли 13C, локус прогрессирования опухоли 2 (TPL2), ген опухолевого белка 53 (TP53), ген кандидного онкосупрессора 2 (TUSC2), тирозиназу, тирозингидроксилазу, тирозинкиназу (TK), рецептор тирозинкиназы, рецептор тирозинкиназы с иммуноглобулин-подобным и EGF-подобным доменами (TIE), ингибитор тирозин-протеинкиназы ABL1, убиквитин, изофермент убиквитин карбокси-концевая гидролаза L5, тиреоэстеразу убиквитина-14, фермент, конъюгирующий убиквитин E2I (UBE2I, UBC9), уреазу, урокиназный активатор плазминогена, утероглобин, ванилоид VR1, белок адгезии эндотелия сосудов 1 типа, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), V-доменный иммуноглобулиновый супрессор Т-клеточной активации (VISTA), рецептор VEGF-1, рецептор VEGF-2, рецептор VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, виментин, рецептор витамина D3, протоонкогенную тирозин-протеинкиназу Yes, протеинкиназа Wee-1, антиген опухоли Вильмса 1, белок опухоли Вильмса, X-сцепленный ингибитор апоптоза, белковый фактор транскрипции с цинковыми пальцами или любую их комбинацию.

Таким образом, в одном из вариантов осуществления способ лечения рака и/или заболеваний или симптомов, сопутствующих раку, обостряемых или вызываемых раком, например, аллергического заболевания, и/или аутоиммунного, и/или воспалительного заболевания, и/или острой воспалительной реакции, включает введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в комбинации с дополнительным агентом (например, вторым, третьим, четвертым или пятым активным агентом), который может быть пригодным для лечения рака, аллергического заболевания, и/или аутоиммунного, и/или воспалительного заболевания, и/или острой воспалительной реакции, присущей раку или сопутствующей ему. Лечение вторым, третьим, четвертым или пятым активным агентом может проводиться до, одновременно с или после лечения соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль находится в комбинации с другим активным агентом в одной лекарственной форме. Подходящие противоопухолевые или противораковые терапевтические средства, которые могут применяться в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, включают, не ограничиваясь перечисленным, химиотерапевтические агенты, например, митомицин C, карбоплатин, таксол, цисплатин, паклитаксел, этопозид, доксорубин или комбинацию, содержащую по меньшей мере один из вышеуказанных химиотерапевтических агентов. Также могут применяться радиотерапевтические противоопухолевые агенты, по отдельности или в комбинации с химиотерапевтическими агентами.

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

Комбинированная противораковая терапия

Описанные в настоящем документе соединения могут быть использованы или комбинированы с одним или более из химиотерапевтического агента, противоракового агента, антиангиогенного агента, антифиброзного агента, иммунотерапевтического агента, терапевтического антитела, биспецифического антитела и "антителоподобного" терапевтического белка (такого как DART®, Duobodies®, Bites®, XmAb®, TandAb®, производные Fab), конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), радиотерапевтического агента, противоопухолевого агента, антипролиферативного агента, онколитического вируса, модификатора или редактора генов (например, CRISPR/Cas9, нуклеазы с цинковыми пальцами или синтетические нуклеазы, TALEN), иммунотерапевтического агента на основе CAR (химерный антигенный рецептор) Т-клеток, сконструированного Т-клеточного рецептора (TCR-T) или любой их комбинации.

цией. Эти терапевтические агенты могут иметь форму соединений, антител, полипептидов или полинуклеотидов. В одном из вариантов осуществления в заявке предложен продукт, содержащий соединение, описанное в настоящем документе, и дополнительный терапевтический агент в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В контексте настоящего документа подразумевается, что термин "химиотерапевтический агент" или "химиотерапевтический препарат" (или "химиотерапия" в случае лечения химиотерапевтическим агентом) охватывает любое небелковое (т.е. непептидное) химическое соединение, пригодное для лечения рака. Примеры химиотерапевтических агентов включают, не ограничиваясь перечисленным: алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (CYTOXAN®); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодепа, карбоквон, метуредеп и уредеп; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилломеламин; ацетогенины, в особенности буллатацин и буллатацинон; камптотecin, включая синтетический аналог топотекан; бриостатин, каллистатин; CC-1065, включая его синтетические аналоги адоцелезин, карцелизин и бицелезин; криптофицины, в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8; доластатин; дуокармицин, включая его синтетические аналоги KW-2189 и CBI-TMI; элеутеробин; 5-азациитидин; панкратистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, глютофосфамид, эвофосфамид, бендамустин, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамину оксида гидрохлорид, мелфалан, новембицин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид и урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, форемустин, ломустин, нимустин и ранимустин; антибиотики, такие как ендиновые антибиотики (например, калихимицин, в особенности, калихимицин гамма II и калихимицин phil1), динемидин, включая динемидин А, бифосфонаты, такие как хлостронат, эсперамицин, хромофор неокарцино-статин и родственные хромпротеиновые антибиотики хромофоры, аклациномицины, актиномицин, ау-рамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомици-ны, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин (включая морфолинодоксорубицин, цианоморфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и деоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, порфирамицин, пуромицин, квела-мицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин и зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как демоптерин, метотрексат, птероптерин и триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн и тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин и флоксуридин; андро-гены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепитиостан и тестостерон; сред-ства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан и трилостан; восполни-тели фолиевой кислоты, такие как фолиевая кислота; радиотерапевтические агенты, такие как радий-223; трихотехины, в особенности Т-2 токсин, верракурин А, роридин А и ангуидин; таксоиды, такие как паклитаксел (TAXOL®), абраксан, доцетаксел (TAXOTERE®), кабазитаксел, BIND-014, тезетаксел; ана-логи платины, такие как цисплатин и карбоплатин, NC-6004 наноплатин; ацеглатон; альдофосфамида гликозид; аминолевулиновая кислота; энилурацил; амсакрин; гестрабуцил; бисантрон; эдотрексат; дефо-фамин; демеклоцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптинума ацетат; эпотилон; этоглоцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лейковорин; лонидамин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и анзамито-цины; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирурубицин; лозок-сантрон; фторпиримидин; фолиевая кислота; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахарид-К (PSK); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; теназоновая кислота; трабекте-дин, триазиквон; 2,2',2"-трихлортримиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митоброни-тол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-C"); циклофосфамид; тиотепа; хлорамбуцил; гемцитабин (GEMZAR®); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; винбластин; препараты платины; этопозид (VP-16); ифосфамид; митроксантрон; ванкрестин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдотрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомер-азы RFS2000; диформетилорнитин (DFMO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; NUC-1031; FOLFIRI (фторурацил, лейковорин и иринотекан); и фармацевтически приемлемые соли, ки-слоты или производные любого из вышеперечисленного.

Описанное в настоящем документе соединение может быть использовано или комбинировано с од-ним или более дополнительными терапевтическими агентами. По своему механизму действия терапев-тические агенты могут быть классифицированы, например, на следующие группы:

антиметаболиты/противораковые агенты, такие как аналоги пиримидина флоксуридин, капецита-бин, цитарабин, CPX-351 (липосомальный цитарабин, даунорубицин) и TAS-118;

аналоги пурина, антагонисты фолиевой кислоты (такие как пралатрексат) и родственные ингибиторы;

антипролиферативные/антимитотические агенты, в том числе продукты природного происхожде-ния, такие как алкалоиды барвинка (винбластин, винкрестин) и агенты, разрушающие микротрубочки,

такие как таксан (паклитаксел, доцетаксел), винбластин, нокодазол, эпотилоны, винорелбин (NAVELBINE®) и эпиподофиллотоксины (этопозид, тенипозид);

ДНК-повреждающие агенты, такие как актиномицин, амсакрин, бусульфан, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид (CYTOXAN®), дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, ифосфамид, мелфалан, мерхлорэтамин, митомицин С, митоксантрон, нитрозомочевина, прокарбазин, таксол, таксотер, тенипозид, этопозид и триэтилентифосфорамид;

агенты, гипометилирующие ДНК, такие как гуадецитабин (SGI-110), ASTX727;

антибиотики, такие как дактиномицин, даунорубин, доксорубин, идарубин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины, пликамицин (митрамицин);

ферменты, такие как L-аспарагиназа, системно метаболизирующая L-аспарагин и лишаящая его клетки, не способные синтезировать свой собственный аспарагин;

антитромбоцитарные средства;

ДНК-олигонуклеотиды, нацеленные на Bcl-2, такие как PNT2258;

агенты, активирующие или реактивирующие латентный вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), такие как панобиностат и ромидепсин;

стимуляторы аспарагиназы, такие как крисантаспаза (Erwinase®) и GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), каласпаргаза пегол;

ингибиторы пан-Trk, ROS1 и ALK, такие как энтректиниб, TPX-0005;

ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK), такие как алектиниб, церитиниб;

антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как азотистые иприты циклофосфамид и аналоги (мелфалан, хлорамбуцил, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилнитрозомочевины (кармустин) и аналоги, стрептозоцин и триазены (дакарбазин);

антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат);

комплексные соединения платины (цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан и аминоклотеимид;

гормоны, аналоги гормонов (эстроген, тамоксифен, гозерелин, бикалутамид и нилутамид) и ингибиторы ароматазы (летрозол и анастрозол);

антикоагулянты, такие как гепарин, синтетические соли гепарина и другие ингибиторы тромбина;

фибринолитические агенты, такие как тканевый активатор плазминогена, стрептокиназа, урокиназа, аспирин, дипиридамол, тиклопидин и клопидогрел;

антимиграционные агенты; антисекреторные средства (брефельдин);

иммунодепрессанты, такие как такролимус, сиролимус, азатиоприн и микофенолат;

ингибиторы факторов роста и ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов;

ингибиторы фактора роста фибробластов, такие как FPA14;

антитела к VEGFR, такие как IMC-3C5, GNR-011, танибумаб;

антитела к VEGF/DDL4, такие как ABT-165;

антитела к кадгеринам, такие как HKT-288;

антитела к CD70, такие как AMG-172;

антитела к белку, содержащему богатый лейцином повтор 15 (LRRC15), такие как ABBV-085 и ARGX-110;

блокаторы ангиотензиновых рецепторов, доноры оксида азота;

антисмысловые олигонуклеотиды, такие как AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (прексигеберсен), IONIS-STAT3-2.5Rx;

олигонуклеотиды интерферирующих ДНК, такие как PNT2258, AZD-9150; антитела к ANG-2, такие как MEDI3617 и LY3127804; антитела KANG-1/ANG-2, такие как AMG-780; антитела к MET/EGFR, такие как LY3164530;

антитела к EGFR, такие как ABT-414, AMG-595, нецитумумаб, ABBV-221, депатуксизумаб, мафодотин (ABT-414), томзотуксизумаб, ABT-806, вектибикс, модотуксизумаб, RM-1929;

антитела к CSF1R, такие как эматуксизумаб, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (кабирализумаб);

антитела к CD40, такие как RG7876, SEA-CD40, APX-005M, ABBV-428;

антитела к эндоглину, такие как TRC105 (каротуксизумаб);

антитела к CD45, такие как 131I-BC8 (ломаб-В);

антитела к HER3, такие как LJM716, GSK2849330;

антитела к HER2, такие как маргетуксизумаб, MEDI4276, BAT-8001;

антитела к HLA-DR, такие как IMMU-114;

антитела к IL-3, такие как JNJ-56022473;

антитела к OX40, такие как MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволиксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368;

антитела к EphA3, такие как KB-004;

антитела к CD20, такие как обинутузумаб, IGN-002;

антитела к CD20/CD3, такие как RG7828;
 антитела к CD37, такие как AGS67E, отлертумаб (TRU-016);
 антитела к ENPP3, такие как AGS-16C3F;
 антитела к FGFR-3, такие как LY3076226, B-701;
 антитела к FGFR-2, такие как GAL-F2;
 антитела к C5, такие как ALXN-1210;
 антитела к CD27, такие как варилумаб (CDX-1127);
 антитела к TROP-2, такие как IMMU-132;
 антитела к NKG2a, такие как монализумаб;
 антитела к VISTA, такие как HMBD-002;
 антитела к PVRIG, такие как COM-701;
 антитела к EpCAM, такие как VB4-845;
 антитела к BCMA, такие как GSK-2857916;
 антитела к CEA, такие как RG-7813;
 антитела к кластеру дифференцировки 3 (CD3), такие как MGD015;
 антитела к рецептору фолиевой кислоты альфа, такие как IMGN853;
 ингибиторы MCL-1, такие как AMG-176, AMG-397, S-64315 и AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77, JKY-5-037;
 ингибиторы epha2, такие как MM-310;
 антитела к LAG-3, такие как релатлимаб (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767;
 ингибиторы киназы raf/VEGFR, такие как RAF-265;
 ингибиторы белка поликомб (EED), такие как MAK683;
 антитела к белку активации фибробластов (FAP)/IL-2R, такие как RG7461;
 антитела к белку активации фибробластов (FAP)/TRAIL-R2, такие как RG7386;
 антитела к фукозил-GMI, такие как BMS-986012;
 ингибиторы MAP-киназы p38, такие как ралиметиниб;
 ингибиторы PRMT1, такие как MS203;
 ингибиторы сфингозинкиназы 2 (SK2), такие как опаганиб;
 ингибиторы FLT3-ITD, такие как BCI-332;
 стимуляторы ядерного фактора-2, подобного эритроидному деривату-2, такие как омавелоксолон (RTA-408);
 ингибиторы тропомиозин-рецепторной киназы (TRK), такие как LOXO-195, ONO-7579;
 антитела к ICOS, такие как JTX-2011, GSK3359609;
 антитела к DR5 (TRAIL2), такие как DS-8273;
 антитела к GD2, такие как APN-301;
 антитела к интерлейкина-17 (IL-17), такие как CJM-112;
 антитела к карбоангидразе IX, такие как TX-250;
 attenukine к CD38, такой как TAK573;
 антитела к муцину-1, такие как гатипотумаб;
 ингибиторы муцина-1, такие как GO-203-2C;
 ингибиторы белка MARCKS, такие как BIO-11006;
 антагонисты фолиевой кислоты, такие как арфолитиксорин;
 ингибиторы галектина-3, такие как GR-MD-02;
 ингибиторы фосфорилированной P68, такие как RX-5902;
 модуляторы CD95/TNF, такие как офранерген обаденовек;
 ингибиторы PI3K/Akt/mTOR, такие как ABTL-0812;
 ингибиторы пан-PIM-киназы, такие как INCB-053914;
 стимуляторы гена IL-12, такие как EGEN-001, тавокиноген, телсеплазмид;
 ингибиторы белка теплового шока HSP90, такие как TAS-116, PEN-866;
 антагонисты VEGF/HGF, такие как MP-0250;
 ингибиторы тирозинкиназы SYK/тирозинкиназы FLT3, такие как TAK-659;
 ингибиторы тирозинкиназы SYK/тирозинкиназы JAK, такие как ASN-002;
 тирозинкиназа FLT3, такая как FF-10101;
 лиганд FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L), такой как CDX-301;
 ингибиторы FLT3/MEK1, такие как E-6201;
 антагонист IL-24, такой как AD-IL24;
 агонисты RIG-I, такие как RGT-100;
 стимуляторы аэролизина, такие как топсализин;
 ингибиторы Р-гликопротеина 1, такие как HM-30181A;
 антагонисты CSF-1, такие как ARRY-382, BLZ-945;
 ингибиторы CCR8, такие как I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310;
 антитела к мезотелину, такие как SEL-403;

стимуляторы тимидинкиназы, такие как аглатимаген бесаденовец;
 ингибиторы Polo-подобной киназы 1, такие как PCM-075;
 агонисты TLR-7, такие как TMX-101 (имиквимод);
 ингибиторы NEDD8, такие как певонедистат (MLN-4924), TAS-4464;
 плейотропные модуляторы пути, такие как авадомид (CC-122);
 ингибиторы FoxM1, такие как кистиострептон;
 антитела к MUC1, такие как Mab-AR-20.5;
 антитела к CD38, такие как изатуксимаб, MOR-202;
 ингибиторы UBA1, такие как TAK-243;
 ингибиторы тирозинкиназы Src, такие как VAL-201;
 ингибиторы VDAC/НК, такие как VDA-1102;
 ингибиторы BRAF/PI3K, такие как ASN-003;
 ингибиторы E1f4a, такие как рохинитиб, eFT226;
 стимуляторы гена TP53, такие как ad-p53;
 ингибиторы PD-L1/EGFR, такие как GNS-1480;
 ингибиторы рецептора ретиноевой кислоты альфа (RAR α), такие как SY-1425;
 ингибиторы SIRT3, такие как YC8-02;
 ингибиторы лиганда стромального клеточного фактора 1, такие как олаптесед пегол (NOX-A12);
 модуляторы рецептора IL-4, такие как MDNA-55;
 стимуляторы аргиназы I, такие как пегзиларгиназа;
 ингибитор топоизомеразы I/ингибиторы фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа, такие как PEG-SN38 (фиртекан пегол);
 ингибиторы фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа, такие как PT-2977, PT-2385;
 агонисты CD122, такие как NKTR-214;
 стимуляторы белка-супрессора опухолей p53, такие как кеветрин;
 ингибиторы p53-связывающего белка Mdm4/Mdm2, такие как ALRN-6924;
 ингибиторы кинезинового белка веретена (KSP), такие как филанезиб (ARRY-520);
 ингибиторы слитого белка CD80-fc, такие как FPT-155;
 ингибиторы менина и лейкоза смешанной линейности (MLL), такие как KO-539;
 агонисты x-рецепторов печени, такие как RGX-104;
 агонисты IL-10, такие как AM-0010;
 ингибиторы EGFR/ErbB-2, такие как варлитиниб;
 ингибиторы VEGFR/PDGFR, такие как вороланиб;
 ингибиторы IRAK4, такие как CA-4948;
 антитела к TLR-2, такие как OPN-305;
 модуляторы кальмодулина, такие как CBP-501;
 антагонисты глюкокортикоидных рецепторов, такие как релакорилант (CORT-125134);
 ингибиторы вторичного митохондриального активатора каспаз (SMAC), такие как BI-891065;
 модуляторы лактоферрина, такие как LTX-315;
 антагонисты тирозинкиназы Kit/рецептора PDGF-альфа, таких как DCC-2618;
 ингибиторы KIT, такие как PLX-9486;
 ингибиторы экспортина 1, такие как элтанексор;
 ингибиторы EGFR/ErbB2/Ephb4, такие как тезеватиниб;
 антитела к CD33, такие как IMGN-779;
 антитела к KMA, такие как MDX-1097;
 антитела к TIM-3, такие как TSR-022, LY-3321367, MBG-453;
 антитела к CD55, такие как PAT-SC1;
 антитела к PSMA, такие как ATL-101;
 антитела к CD100, такие как VX-15;
 антитела к EPHA3, такие как фибатузумаб;
 антитела к Erbb, такие как CDX-3379, HLX-02, серибантумаб;
 антитела к APRIL, такие как BION-1301;
 антитела к Tigit, такие как BMS-986207, RG-6058;
 ингибиторы гена CHST15, такие как STNM-01;
 ингибиторы RAS, такие как NEO-100;
 антагонист рецептора соматостатина, такой как OPS-201;
 стимуляторы гена СЕВРА, такие как MTL-501;
 модуляторы гена DKK3, такие как MTG-201;
 ингибиторы p70s6k, такие как MSC2363318A;
 ингибиторы метионинаминопептидазы 2 (MetAP2), такие как M8891, APL-1202;
 ингибиторы аргинин-N-метилтрансферазы 5, такие как GSK-3326595;
 антитела к белку 1 программируемой клеточной смерти (анти-PD-1), такие как ниволумаб (OP-

DIVO®, BMS-936558, MDX-1106), пембролизумаб (KEYTRUDA®, MK-3477, SCH-900475, ламбролизумаб, № CAS1374853-91-4), пидилизумаб, PF-06801591, BGB-A317, GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (цемиплимаб), AGEN-2034, JS-001, JNJ-63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, BAT-1306 и антитела к лиганду программируемой клеточной смерти 1 (анти-PD-L1), такие как BMS-936559, атезолизумаб (MPDL3280A), дурвалумаб (MEDI4736), авелумаб, CK-301, (MSB0010718C), MEDI0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (спартализумаб), TSR-042 (достарлимаб), JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308, FAZ-053 и MDX1105-01;

антагонисты PD-L1/VISTA, такие как CA-170;

антитела к PD-L1/TGFβ, такие как M7824;

антитела к трансферрину, такие как CX-2029;

антитела к IL-8 (интерлейкину-8), такие как HuMax-Inflam;

ингибиторы ATM (атаксии-телеангиэктазии), такие как AZD0156;

ингибиторы CHK1, такие как GDC-0575, LY2606368 (прексасертиб), SRA737, RG7741 (CHK1/2);

антагонисты CXCR4, такие как BL-8040, LY2510924, буриксафор (TG-0054), X4P-002, X4P-001-Ю;

ингибиторы EHN2, такие как GSK2816126;

ингибиторы HER2, такие как нератиниб, тукатиниб (ONT-380);

ингибиторы KDM1, такие как ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552;

антагонисты CXCR2, такие как AZD-5069;

антитела к GM-CSF, такие как лензилумаб;

ингибиторы ДНК-зависимых протеинкиназ, такие как MSC2490484A (недисертиб), VX-984, AsiD-NA (DT-01);

ингибиторы протеинкиназы C (PKC), такие как LXS-196 и сотрастаурин;

селективные супрессоры эстрогеновых рецепторов (SERD), такие как фулвестрант (Faslodex®), RG6046, RG6047, элацестрант (RAD-1901) и AZD9496;

селективные ковалентные антагонисты эстрогеновых рецепторов (SERCA), такие как H3B-6545;

селективный модулятор андрогеновых рецепторов (SARM), такой как GTX-024 и даролутамид;

антагонисты киназы трансформирующего фактора роста-бета (TGF-бета), такие как галунисертиб;

антитела к трансформирующему фактору роста-бета (TGF-бета), такие как LY3022859, NIS793 и ХОМА 089;

биспецифические антитела, такие как MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-61186372 (EGFR/CMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3) ванцизумаб (ангиопоэтины/VEGF), PF-06671008 (кадгерины/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APVO436 (CD123/CD3), флотетузумаб (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), AK-104 (CTLA-4/PD-1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/grA33) и MGD-009 (CD3/B7H3);

мутантные селективные ингибиторы EGFR, такие как PF-06747775, EGF816 (назартиниб), ASP8273, ACEA-0010 и BI-1482694;

антитела к G1TR (глюкокортикоид-индуцированный рецептор семейства фактора некроза опухоли), такие как MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248 и GWN-323;

антитела к дельта-подобному лиганду белка 3 (DDL3), такие как ровалпитузумаб тезирин;

антитела к кластерину, такие как AB-16B5;

антитела к эфрину-A4 (EFNA4), такие как PF-06647263;

антитела к RANKL, такие как деносумаб;

антитела к мезотелину, такие как BMS-986148 и антитело к MSLN-MMAE;

антитела к натрий-фосфатному котранспортеру 2B (NaP2B), такие как лифастузумаб;

антитела к с-Met, такие как ABBV-399;

антагонисты аденозинового рецептора A2A, такие как CPI-444, AZD-4635, преладенант и PBF-509;

ингибиторы альфа-кетоглутаратдегидрогеназы (KGDH), такие как CPI-613;

ингибиторы XPO1, такие как селинексор (KPT-330);

ингибиторы изоцитратдегидрогеназы 2 (IDH2), такие как энаседениб (AG-221);

ингибиторы IDH1, такие как AG-120 и AG-881 (IDH1 и IDH2), IDH-305 и BAY-1436032;

модуляторы рецептора интерлейкина-3 (IL-3R), такие как SL-401;

стимуляторы аргининдезимины, такие как пегаргимины (ADI-PEG-20);

конъюгаты антитело-лекарственное средство, такие как MLN0264 (анти-GCC, гуанилатциклаза C), T-DM1 (трастузумаб эмтанзин, Kadcycla), милатузумаб-доксорубин (hCD74-DOX), брентуксимаб ведотин, DCDT2980S, полатузумаб ведотин, SGN-CD70A, SGN-CD19A, инотузумаб озогамин, лорвотузумаб мертанзин, SAR3419, изактузумаб говитекан, энфортумаб ведотин (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 ((трастузумаб дерукстекан), 225Ac-линтузумаб, U3-1402, 177Lu-тетраксетан-тетулома, тисотумаб

ведотин, анетумаб равтансин, CX-2009, SAR-566658, W-0101, полатузумаб ведотин и ABBV-085;
ингибиторы клаудина-18, такие как клаудиксимаб; ингибиторы β -катенина, такие как CWP-291;
антитела к CD73, такие как MEDI-9447 (олеклумаб), CPX-006, IPH-53, BMS-986179 и NZV-930;
антагонисты CD73, такие как AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425 и CB-708; антагонисты CD39/CD73, такие как PBF-1662;
ингибиторы хемокинового рецептора 2 (CCR), такие как PF-04136309, CCX-872 и BMS-813160 (CCR2/CCR5);
ингибиторы тимидилатсинтазы, такие как ONX-0801;
ингибиторы ALK/ROS1, такие как лорлатиниб;
ингибиторы танкиразы, такие как G007-LK;
ингибиторы p53-связывающего белка Mdm2, такие как CMG-097 и HDM-201;
ингибиторы c-PIM, такие как PIM447;
ингибиторы BRAF, такие как дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб (LGX818) и PLX8394;
ингибиторы сфингозинкиназы-2 (SK2), такие как Yeliva® (ABC294640); ингибиторы клеточного цикла, такие как селуметиниб (MEK1/2) и сапатитабин;
ингибиторы AKT, такие как MK-2206, ипатасертиб, афуресертиб, AZD5363 и ARQ-092, капивасертиб и трицирибин;
ингибиторы анти-CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный белок-4), такие как тремелимуаб, AGEN-1884 и BMS-986218;
ингибиторы c-MET, такие как AMG-337, саволитиниб, тивантиниб (ARQ-197), капматиниб и тепотиниб, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), мерестиниб и HQP-8361;
ингибиторы c-Met/VEGFR, такие как BMS-817378 и TAS-115;
ингибиторы c-Met/RON, такие как BMS-777607;
ингибиторы BRAF/EGFR, такие как BGB-283;
ингибиторы bcr/abl, такие как ребастиниб, асциминиб;
ингибиторы MNK1/MNK2, такие как eFT-508;
ингибитор mTOR/стимуляторы цитохрома P450 3A4, такие как TYME-88;
ингибиторы лизиндеметилазы-1 (LSD1), такие как CC-90011;
ингибиторы Pan-RAF, такие как LY3009120, LXN254 и TAK-580;
ингибиторы Raf/MEK, такие как RG7304;
ингибиторы CSF1R/KIT и FLT3, такие как пексидартиниб (PLX3397);
ингибиторы киназ, такие как вандетаниб; антагонисты E-селектина, такие как GM1-1271;
индукторы дифференцировки, такие как третиноин;
ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), такие как осимертиниб (AZD-9291);
ингибиторы топоизомеразы, такие как доксорубицин, даунорубицин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), возароксин и GPX-150, альдоксорубицин, AR-67, мавелертиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010) и ирофулвен (MGI-114);
кортикостероиды, такие как кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон и преднизолон;
ингибиторы киназы, участвующей в передаче сигналов факторами роста;
аналоги нуклеозидов, такие как DFP-10917;
ингибиторы Axl, такие как BGB-324 (бемцентиниб) и SLC-0211;
ингибиторы BET, такие как INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (молибресиб), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, мивебресиб, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610 и GS-5829;
ингибиторы PARP, такие как олапариб, рукапариб, велипариб, талазопариб, ABT-767 и BGB-290;
ингибиторы протеасом, такие как иксазомиб, карфилзомиб (Kyprolis®), маризомиб; ингибиторы глутаминазы, такие как CB-839;
вакцины, такие как пептидная вакцина TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, nelipepimut-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, galinpepimut-S, SVN53-67/M57-KLN, IMU-131; вакцины на основе бактериальных векторов, такие как CRS-207/GVAX, аксалимоген филолисбак (ADXS11-001); вакцины на основе аденовирусных векторов, такие как надофагаген фираденовек; аутологичная вакцина Grp96; вакцины на основе дендритных клеток, такие как CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, rocapuldencel-T (AGS-003), DCVAC, CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, ADXS31-142; онколитические вакцины, такие как талимоген лахерпарепвек, пексастимоген девацирепвек, GL-ONC1, MG1-MA3, парвовирус H-1, ProstAtak, энадено-туцирев, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); терапевтические вакцины, такие как CVAC-301, CMP-001, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, ProscavaxTM; вакцины на основе опухолевых клеток, такие как Vigil® (IND-14205), вакцина Oncoquest-L; живая ослабленная вакцина на основе рекомбинантного полиовируса,

серотип 1, такая как PVS-RIPO; адаглоксад симоленин; MEDI-0457; DPV-001 полученная из опухоли, обогащенная аутофагосомами противораковая вакцина; вакцины на основе PHK, такие как CV-9209, LV-305; вакцины на основе ДНК, такие как MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; вакцина на основе модифицированного вируса осповакцины штамма Ankara, экспрессирующего p53, такая как MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; и GI-4000;

антитела к DLL4 (дельта-подобный лиганд 4), такие как демцизумаб;

ингибиторы STAT-3, такие как набуказин (BBI-608);

ингибиторы АТФазы p97, такие как CB-5083;

ингибиторы рецептора smoothened (SMO), такие как Odomzo® (сонидегиб, ранее LDE-225), LEQ506, висмодегиб (GDC-0449), BMS-833923, гласдегиб (PF-04449913), LY2940680 и итраконазол;

модуляторы лиганда интерферона альфа, такие как интерферон альфа-2b, биоаналог интерферона альфа-2a (Biogenomics), ропегинтерферон альфа-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN альфа-2b), мультиферон (Alfanative, Viragen), интерферон альфа 1b, Roferon-A (Canferon, Ro-25-3036), интерферон альфа-2a последующий биологический (Biosidus) (Inmutag, Интер 2A), биоподобный лекарственный препарат интерферон альфа-2b (Biosidus - Bioferon, Citopheron, Ganapar, Beijing Kawin Technology - Kaferon), Alfaferone, пегилированный интерферон альфа-1b, биоподобный лекарственный препарат пегинтерферон альфа-2b (Amega), рекомбинантный человеческий интерферон альфа-1b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2a, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, конъюгат велтузумаб-IFN альфа 2b, Dynavax (SD-101) и интерферон альфа-n1 (Humoferon, SM-10500, Sumiferon);

модуляторы лиганда интерферона-гамма, такие как интерферон-гамма (OH-6000, Ogamma 100);

модуляторы рецептора IL-6, такие как тоцилизумаб, силтуксимаб и AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101);

модуляторы теломеразы, такие как тертомотид (GV-1001, HR-2802, Riavax) и иметелстат (GRN-163, JNJ-63935937);

ингибиторы ДНК-метилтрансфераз, такие как темозоломид (CCRG-81045), децитабин, гуадецитабин (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 и азацитидин;

ингибиторы ДНК-гиразы, такие как пиксантрон и собузоксан;

ингибиторы белка семейства Bcl-2, такие как ABT-263, венетоклак (ABT-199), ABT-737 и AT-101;

ингибиторы Notch, такие как LY3039478 (кренигастат), тарекстумаб (анти-Notch2/3) и BMS-906024;

ингибиторы против миостатина, такие как ландогрозумаб;

стимуляторы гиалуронидазы, такие как PEGPH-20;

ингибиторы пути Wnt, такие как SM-04755, PRI-724 и WNT-974;

ингибиторы гамма-секретазы, такие как PF-03084014, MK-0752 и RO-4929097;

ингибиторы Grb-2 (белок-2, связанный с рецептором фактора роста), такие как BT1001;

соединения, индуцирующие путь TRAIL, такие как ONC201 и ABBV-621;

ингибиторы киназы фокальной адгезии, такие как VS-4718, дефактиниб и GSK2256098;

ингибиторы hedgehog, такие как саридегиб, сонидегиб (LDE225), гласдегиб и висмодегиб;

ингибиторы киназы Auroга, такие как алисертиб (MLN-8237) и AZD-2811, AMG-900, барасертиб и ENMD-2076;

модуляторы HSPB1 (белок теплового шока 27, HSP27), такие как бривудин и апаторсен;

ингибиторы ATR, такие как BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (берзосертиб) и VX-970;

ингибиторы mTOR, такие как сапанисертиб и вистусертиб (AZD2014) и ME-344;

ингибиторы mTOR/PI3K, такие как гедатолисиб, GSK2141795, омипалисиб и RG6114;

ингибиторы Hsp90, такие как AUY922, оналеспиб (AT13387), SNX-2112, SNX5422;

онкогена мышинной двойной минуты (mdm2), такие как DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201 и идасанутлин (RG7388);

агонисты CD137, такие как урелумаб, утомилумаб (PF-05082566);

агонисты STING, такие как ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291;

ингибиторы FGFR, такие как FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455 и Debio-1347;

ингибиторы синтазы жирных кислот (FASN), такие как TVB-2640; моноклональные антитела к KIR, такие как лирилумаб (IPH-2102) и IPH-4102;

ингибиторы антигена CD19, такие как MOR208, MEDI-551, AFM-11 и инебилизумаб;

препараты, связывающие CD44, такие как A6;

ингибиторы протеинфосфатазы 2A (PP2A), такие как LB-100;

ингибиторы CYP17, такие как севитеронел (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920 и абиратерона ацетат;

агонисты RXR, такие как IRX4204;

антагонисты hedgehog/smoothened (hh/Smo), такие как таладегиб и патидегиб;

модуляторы комплемента C3, такие как Imprime PGG;

агонисты IL-15, такие как ALT-803, NKTR-255 и hetIL-15;
 ингибиторы EZH2 (усилитель гомолога zeste 2), такие как таземетостат, CPI-1205, GSK-2816126;
 онколитические вирусы, такие как пелареореп, CG-0070, терапия MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, тасаденотурев (DNX-2401), воцимаген амиретрорепвек, RP-1, CVA21, Celyvir, LOAd-703 и OBP-301;

ингибиторы DOT1L (гистоновой метилтрансферазы), такие как пинометостат (EPZ-5676);
 токсины, такие как холерный токсин, рицин, экзотоксин *Pseudomonas*, токсин аденилатциклазы *Bordetella pertussis*, токсин дифтерии и активаторы каспазы;
 ДНК-плазмиды, такие как BC-819;
 ингибиторы PLK 1, 2 и 3, такие как воласертиб (PLK1);
 ингибиторы WEE1, такие как AZD1775 (адавосертиб);
 ингибиторы Rho-киназы (ROCK), такие как AT13148 и KD025;
 ингибиторы ERK, такие как GDC-0994, LY3214996 и MK-8353;
 ингибиторы IAP, такие как ASTX660, debio-1143, биринапант, APG-1387 и LCL-161;
 ингибиторы РНК-полимеразы, такие как лурбинектин (PM-1183) и CX-5461;
 ингибиторы тубулина, такие как PM-184, BAL-101553 (лизаванбулин), OXI-4503, флуорапацин (AC-0001) и плинабулин;

агонисты Toll-подобного рецептора 4 (TL4), такие как G100, GSK1795091 и PEPA-10;
 ингибиторы фактора элонгации 1-альфа 2, такие как плитидепсин;
 ингибиторы CD95, такие как APG-101, APO-010 и асунерцепт;
 ингибиторы WT1, такие как DSP-7888;
 ингибиторы субъединицы 1 фактора сплайсинга 3B (SF3B1), такие как H3B-8800
 ингибиторы, специфичные к мутантным формам PDGFR альфа/KIT, такие как BLU-285;
 ингибиторы SHP-2, такие как TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068 и RMC-4630; или
 агонисты ретиноидного Z рецептора гамма (ROR γ), такие как LYC-55716.

Примеры других химиотерапевтических препаратов, которые могут применяться в комбинации с соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемой солью, включают ингибиторы топоизомеразы I (камптотецин или топотекан), ингибиторы топоизомеразы II (например, дауномицин и этопозид), алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, мелфалан и BCNU), агенты, направленные на тубулин (например, таксол и винбластин), и биологические агенты (например, антитела, такие как анти-тело к CD20, IDEC 8, иммунотоксины и цитокины).

В некоторых вариантах осуществления соединение(я) формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с Rituxan® (ритуксимаб) и/или другими агентами, действующими путем избирательного истощения CD20+ В-клеток.

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

Примеры НПВП включают, не ограничиваясь перечисленным, ибупрофен, флурбипрофен, напроксен и напроксен натрия, диклофенак, комбинации диклофенака натрия и мизопростола, сулиндак, оксaproзин, дифлунисал, пироксикам, индометацин, этодолак, фенпрофен кальция, кетопрофен, набуметон натрия, сульфасалазин, толметин натрия и гидроксихлорохин. Примеры НПВП также включают COX-2-специфические ингибиторы (т.е. соединение, ингибирующее COX-2 с IC₅₀, по меньшей мере в 50 раз ниже, чем IC₅₀ для COX-1), такие как целекоксиб, валдекоксиб, люмиракоксиб, эторикоксиб и/или рофекоксиб.

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

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

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

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

В одном из вариантов осуществления соединение(я) формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с по меньшей мере одним противовоспалительным соединением, которое представляет собой моноклональное антитело к C5 (такое как экулизумаб или пекселизумаб),

антагонистом TNF, таким как энтанерцепт или инфликсимаб, который представляет собой моноклональное антитело к TNF-альфа.

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

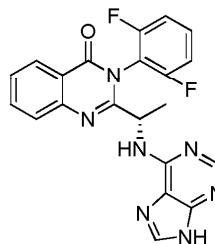
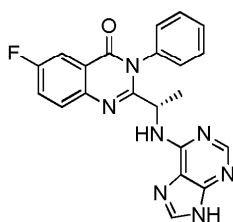
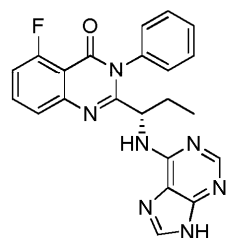
В других вариантах осуществления соединение(я) формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с одним или более ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), включая, например, соединения А, В и С (структуры которых представлены ниже) или их фармацевтически приемлемую соль.

Соединение А

Соединение В

Соединение

С



Соединения А, В и С раскрыты в WO2015/017460 и WO2015/100217. Ингибиторы PI3K включают ингибиторы PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K α и/или пан-PI3K. Дополнительные примеры ингибиторов PI3K включают, не ограничиваясь перечисленным, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, бупарлисиб (BKM120), BYL719 (алпелисиб), CH5132799, копанлисиб (BAY 80-6946), дувелисиб, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, иделалисиб (Zydelig®), IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, ригосертиб, RP5090, таселисиб, TG100115, TGR-1202 (умбралисиб), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, вортманнин, ZSTK474 и соединения, описанные в WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga) и WO 2014/201409 (Gilead Sciences). Дополнительные примеры ингибиторов PI3K включают, не ограничиваясь перечисленным, GDC-0032, GDC-0077, INCB50465, RP6530 и SRX3177.

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

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

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

2009/017833 (Arresto Biosciences). Примеры ингибиторов LOXL2 включают, не ограничиваясь перечисленным, антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) и WO 2011/097513 (Gilead Biologies).

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

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

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

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) пригодно для лечения рака в комбинации с ингибитором BET. Примером такого ингибитора BET является соединение, раскрытое в заявке WO2014/182929 полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) пригодно для лечения рака в комбинации с ингибитором TBK (Tank-связывающая киназа). Примером такого ингибитора TBK является соединение, раскрытое в WO2016/049211.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) пригодно для лечения рака в комбинации с ингибитором MMP. Примеры ингибиторов MMP включают ингибиторы MMP1-10. Дополнительные примеры ингибиторов MMP9 включают, не ограничиваясь перечисленным, маримастат (BB-2516), ципемастат (Ro 32-3555), GS-5745 (андекаликсимаб) и ингибиторы, описанные в WO 2012/027721 (Gilead Biologies).

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) пригодно для лечения рака в комбинации с ингибитором OX40. Примером такого ингибитора OX40 является соединение, раскрытое в патенте США 8450460, полное содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) пригодно для лечения рака в комбинации с ингибитором JAK-1. Примером такого ингибитора JAK-1 является соединение, раскрытое в WO2008/109943. Примеры других ингибиторов JAK включают, не ограничиваясь перечисленным, AT9283, AZD1480, барицитиниб, BMS-911543, федратиниб, филготиниб (GLPG0634), гандотиниб (LY2784544), INCB039110 (итацитиниб), лестауртиниб, момелотиниб (CYT0387), NS-018, пакритиниб (SB1518), пефицитиниб (ASP015K), руколитиниб, тофацитиниб (ранее - тасоцитиниб), INCB052793 и XL019.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) пригодно для лечения рака в комбинации с ингибиторами индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO). Примером такого ингибитора IDO является соединение, раскрытое в WO 2016/186967. В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) пригодны для лечения рака в комбинации с ингибиторами IDO1, включая, не ограничиваясь перечисленным, BLV-0801, эпакдостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцина на основе NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), ресминостат, SBLK-200802 и shIDO-ST. Другие примеры ингибиторов IDO1 включают, не ограничиваясь перечисленным, BMS-986205, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) пригодно для лечения рака в комбинации с ингибиторами митоген-активируемой протеинкиназы (MEK). Ингибиторы MEK, пригодные для комбинированного лечения соединением(ями) формулы (I), включают антрохинонол, биниметиниб, кобиметиниб (GDC-0973, XL-518), MT-144, селуметиниб (AZD6244), сорафениб, траметиниб (GSK1120212), упросертиб и траметиниб. Другие примеры ингибиторов MEK включают PD-0325901, пимасертиб, LTT462, AS703988, CC-90003 и рефаметиниб.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) пригодно для лечения рака в комбинации с ингибиторами регулирующей апоптотические сигналы киназы (ASK). Ингибиторы ASK включают, не ограничиваясь перечисленным, описанные в WO 2011/008709 (Gilead Sciences) и WO 2013/112741 (Gilead Sciences), включая, например, селонсертиб.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) могут применяться в комбинации с ингибиторами кластера дифференцировки 47 (CD47).

Примеры ингибиторов CD47 включают, не ограничиваясь перечисленным, mAb к CD47 (Vx-1004), mAb KCD47 человека (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, гуманизированное антитело к CD47 (Hu5F9-G4), N1-1701, N1-1801, RCT-1938 и TTI-621.

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

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

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) могут применяться в комбинации с ингибиторами гистондеацетилазы (HDAC), такими как описанные в патенте США 8,575,353 и его эквивалентах. Дополнительные примеры ингибиторов HDAC включают, не ограничиваясь перечисленным, абексिनостат, ACY-241, AR-42, BEBT-908, белинностат, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (фимепинонстат), энтиностат, гивиностат, моцетиностат, панобиностат, прациностат, квизиностат (JNJ-26481585), резминостат, риколиностат, SHP-141, вальпроевая кислота (VAL-001), вориностат. Дополнительные примеры ингибиторов HDAC включают, не ограничиваясь перечисленным, тиностамустин, реметиностат, энтиностат.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (I) могут применяться в комбинации с ингибитором киназы прогениторных гемопоэтических клеток 1 (HPK1). Примеры ингибиторов киназы прогениторных гемопоэтических клеток 1 (HPK1) включают, не ограничиваясь перечисленным, ингибиторы, описанные в WO 18183956, WO 18183964, WO 18167147 и WO 16090300.

Антигормональные агенты: в определение "химиотерапевтического агента" также включены антигормональные агенты, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), ингибиторы фермента ароматазы, антиандрогены и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеперечисленных, регулирующие или ингибирующие действие гормонов на опухоли.

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

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

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

Примеры антагонистов прогестероновых рецепторов включают онапристон.

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

Противофиброзные агенты: противофиброзные агенты включают, не ограничиваясь перечисленным, такие соединения, как бета-аминопропионитрил (BAPN), а также соединения, раскрытые в патенте US 4965288, относящемся к ингибиторам лизилоксидазы и их применению для лечения заболеваний и состояний, связанных с патологическим отложением коллагена, и патенте US 4997854, относящемся к соединениям, ингибирующим LOX, для лечения различных патологических фиброзных состояний, которые включены в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные примеры ингибиторов опи-

саны в патенте US 4943593, относящемся к соединениям, таким как 2-изобутил-3-фтор-, хлор- или бромаллиламин, патентах US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608, относящихся к 2-(1-нафтилоксимемил)-3-фтораллиламин и US 2004-0248871, которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

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

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

Иммунотерапевтические агенты: иммунотерапевтические агенты включают, не ограничиваясь перечисленным, терапевтические антитела, подходящие для лечения пациентов. Некоторые примеры терапевтических антител включают абагоумаб, ABP-980, адекатумумаб, афутуумаб, алемтуумаб, альтуумаб, аматуксимаб, анатумумаб, арцитумумаб, бавитуксимаб, бектумумаб, бевацизумаб, биватуумаб, блинатумумаб, брентуксимаб, кантуумаб, катумаксомаб, CC49, цетуксимаб, цитатуумаб, циксутумумаб, кливатуумаб, конатумумаб, дацетуумаб, далотуумаб, даратумумаб, детумумаб, динутуксимаб, дрозитумаб, дулиготумаб, дузигитумаб, экомексимаб, элотуумаб, эмибетуумаб, энситуксимаб, эртумаксоммаб, этарацизумаб, фарлетуумаб, фиклатуумаб, фигитумумаб, фланвотумаб, футуксимаб, ганитумаб, гемтуумаб, гирентуксимаб, глембатумумаб, ибритумумаб, иговомаб, имгатуумаб, индатуксимаб, инотозумаб, интетумумаб, ипилимумаб (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 и MDX-101), иратумумаб, лабетуумаб, лексатумумаб, линтуумаб, лорвотуумаб, лукатумумаб, мапатумумаб, матуумаб, милатуумаб, минретумумаб, митумумаб, могамулизумаб, моксетумумаб, наптумумаб, нарнатумаб, нецитумумаб, нимотуумаб, нифетумумаб, OBI-833, обинутуумаб, окаратуумаб, офатумумаб, оларатуумаб, онартуумаб, опортуумаб, ореговомаб, панитумумаб, парсатуумаб, пасудотокс, патритумаб, пемтумумаб, пертуумаб, пинтумумаб, притумумаб, ракотумумаб, радретумаб, рамикуримаб (Cyramza®), рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, самализумаб, сатумумаб, сибротуумаб, силтуксимаб, солитомаб, симтуумаб, такатуумаб, таплитумумаб, тенатумумаб, тепротумумаб, тигатуумаб, тозитумумаб, трастуумаб, тукотуумаб, ублитуксимаб, велтуумаб, ворсетуумаб, вотумумаб, залутумумаб и 3F8. Ритуксимаб может применяться для лечения вялотекущих В-клеточных форм рака, включая лимфому из клеток маргинальной зоны, WM, CLL и малую лимфоцитарную лимфому. Особенно эффективна комбинация ритуксимаба и химиотерапевтических агентов.

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

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембран-

ный домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен содержит первичный сигнальный домен, костимулирующий домен или оба из первичного сигнального домена и костимулирующего домена. В некоторых вариантах осуществления первичный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из CD3-дзета, CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, FcR общая гамма-цепь (FCERIG), FcR-бета (Fc-эпсилон R1b), CD79a, CD79b, Fc-гамма R1a, DAP10 и DAP12.

В некоторых вариантах осуществления костимулирующий домен содержит функциональный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, лимфоцитарного функционального антигена-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганда, специфически связывающегося с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD 1 Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CD 1 Ia, LFA-1, ITGAM, CD1 Ib, ITGAX, CD1 Ic, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 и NKG2D.

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

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен связывает опухолевый антиген. В некоторых вариантах осуществления опухолевый антиген выбран из группы, состоящей из: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемого CD2 подмножество 1, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектиноподобной молекулы-1 С-типа (CLL-1 или CLECLI); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRvIII); ганглиозида GD3 (aNeuSAc(2-8)aNeuSAc(2-3)bDGalp(1-4)bDGIcp(1-1)Cer); члена семейства рецепторов TNF созревания В-клеток (BCMA); антигена Tn ((Tn Ag) или (GalNAc-Ser/Thr)); простат-специфического мембранного антигена (PSMA); орфанного рецептора типа рецепторной тирозинкиназы 1 (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухолеассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; карциноэмбрионального антигена (CEA); адгезивной молекулы эпителиальных клеток (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); альфа-2 субъединицы рецептора интерлейкина-13 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; альфа-рецептора интерлейкина 11 (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (PSCA); сериновой протеазы 21 (тестисин или PRSS21); рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2); антигена Льюиса (Y); CD24; рецептора тромбоцитарного фактора роста-бета (PDGFR-бета); стадийспецифического эмбрионального антигена-4 (SSEA-4); CD20; дельта-подобного 3 (DLL3); рецептора фолиевой кислоты альфа; рецепторной тирозин-протеинкиназы, ERBB2 (Her2/neu); муцина 1, связанного с клеточной поверхностью (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (EGFR); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простазы; простатической кислотой фосфатазы (PAP); мутированного фактора элонгации 2 (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов-альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептор IGF-I), карбоангидразы IX (CAIX); субъединицы протеасомы (просома, макропаин), тип бета, 9 (LMP2); гликопротеина 100 (gp100); онкогенного слитого белка, состоящего из области локализации сайта инициации реаранжировки (BCR) и гомолога 1 онкогена вируса мышиного лейкоза Абелсона (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина типа А 2 (EphA2); фукозила GM1; молекулы адгезии сиалил-льюис (sLe); ганглиозида GM3 (aNeuSAc(2-3)bDGalp(1-4)bDGIcp(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); меланомассоциированного антигена высокой молекулярной массы (HMWMAA); о-ацетил-GD2-ганглиозида (OAcGD2); рецептора фолиевой кислоты бета; опухолевого эндотелиального маркера 1 (TEM1/CD248); белка, родственного опухолевому эндотелиальному маркеру 7 (TEM7R); шеститрансмембранного эпителиального простатического антигена I (STEAP1); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); сопряженного с G-белком рецептора класса С группы 5, член D (GPRCSD); открытой рамки считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацента-специфического белка 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); антигена дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита А (HAVCR1); бета-3 адренорецептора (ADRB3); паннексина 3 (PANX3); сопряженного с G-белком рецептора 20 (GPR20); комплекса лимфоцитарного антигена 6, ло-

кус К 9 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (ORS IE2); белка альтернативной рамки считывания TCR-гамма (TARP); белка опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ESO-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-Ia); меланома-ассоциированного антигена 1 (MAGE-A1); варианта транслокации гена ETS6, локализованного на хромосоме 12p (ETV6-AML); белка спермы 17 (SPA17); члена 1A семейства X-антигенов (XAGE1); ангиопоэтин-связывающего рецептора поверхности клеток 2 (Tie 2); раково-тестикулярного антигена меланомы-1 (MADCT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы-2 (MAD-CT-2); Fos-родственного антигена 1; опухолевого белка p53, (p53); мутанта p53; простеина; сурвивина; теломеразы; антигена карциномы предстательной железы-1 (PCTA-1 или галектин 8), антигена меланомы, распознаваемого Т-клетками 1 (MelanA или MART1); мутантного белка саркомы Rat (Ras); обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT); транслокационного варианта антигена саркомы с точечными разрывами; меланомного ингибитора апоптоза (ML-IAP); ERG (слитого гена трансмембранной протеазы, сериновой 2 (TMPRSS2) ETS); N-ацетил-глюкозамил-трансферазы V (NA17); белка семейства спаренных боксов Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; нейробластомного гомолога онкогена v-туса вируса миелоцитоматоза птиц (MYCN); члена C семейства гомологов Ras (RhoC); тирозиназа-родственного белка 2 (TRP-2); цитохрома P450 1B1(CYP 1B1); CCCTC-связывающего фактора, подобного (белку с цинковыми пальцами) (BORIS или Brother of the Regulator of Imprinted Sites), антигена 3 плоскоклеточной карциномы, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка семейства спаренных боксов Pax-5 (PAX5); проакросин-связывающего белка sp32 (OY-TES I); лимфоцит-специфической тирозиновой протеинкиназы (LCK); якорного белка А-киназы 4 (AKAP-4); белка синовиальной саркомы, X с точечными разрывами 2 (SSX2); рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE-I); почечного убиквитинового антигена 1 (RUI); почечного убиквитинового антигена 2 (RU2); легумина; белка вируса папилломы человека E6 (HPV E6); белка вируса папилломы человека E7 (HPV E7); кишечной карбоксилэстеразы; мутированного белка теплового шока 70-2 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-ассоциированного иммуноглобулин-подобного рецептора 1 (LAIR1); Fc-фрагмента рецептора IgA (FCAR или CD89); члена 2 подсемейства А лейкоцитарных иммуноглобулин-подобных рецепторов (LILRA2); члена f семейства CD300-подобных молекул (CD300LF); члена А семейства лектиновых доменов типа C 12 (CLEC12A); антигена стромальных клеток костного мозга 2 (BST2); муцин-подобного рецептора гормона, содержащего EGF-подобный модуль 2 (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); Fc рецептор-подобного белка 5 (FCRL5); и иммуноглобулин лямбда-подобного полипептида 1 (IGLL1).

В некоторых вариантах осуществления изобретения опухолевый антиген выбран из CD150, 5T4, ActRIIA, B7, BMCA, CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, фибронектина ED-B, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, GD2, GD3, HER1-HER2 в комбинации, HER2- HER3 в комбинации, HERV-K, оболочечного гликопротеина ВИЧ-1 gp120, оболочечного гликопротеина ВИЧ-1 gp41, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R-альфа, IL-13R-альфа2, IL-2, IL-22R-альфа, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, молекулы клеточной адгезии L1, антигена Y Льюиса, LI-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, лигандов NKG2C, лигандов NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-RI (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, рецептора, связанного с G-белком, альфафетопротейна (AFP), фактора ангиогенеза, экзогенной когнатной связывающей молекулы (ЕхoCBM), продукта онкогена, антитела к рецептору фолиевой кислоты альфа, с-Met, карциномэмбрионального антигена (CEA), циклина (D1), эфрина B2, эпителиального опухолевого антигена, эстрогенового рецептора, фетального ацетилхолинового рецептора, фолат-связывающего белка, gp100, поверхностного антигена вируса гепатита В, каппа-цепи, легкой каппа-цепи, kdr, лямбда-цепи, белка livin, меланома-ассоциированного антигена, мезотелина, гомолога онкогена мышшиной двойной минуты (MDM2), муцина 16 (MUC16), мутированного p53, мутированной ras, антигена некроза, онкофетального антигена, ROR2, прогестеронового рецептора, простат-специфического антигена, tEGFR, тенаксина, P2-микроглобулина и Fc рецептор-подобного белка 5.

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

Дополнительные агенты включают агенты, в которых антиген, нацеленный на опухоль, представляет собой:

альфа-фетопроtein, такой как ET-1402 и AFP-TCR;
 рецептор токсина сибирской язвы 1, такой как терапия CAR Т-клетками против TEM8;
 антигены созревания В-клеток (BCMA), такие как bb-2121, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET-140, P-BCMA-101 и AUTO-2 (APRIL-CAR);

антитела к CLL-1, такие как KITE-796;

гомолог 6 В7, такой как CAR-NKp30 и CAR-B7H6;

В-лимфоцитарный антиген CD19, такой как TB1-1501, CTL-119 huCART-19 Т-клетки, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), аксикабтаген циллейсел (KTE-C19), US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, Т тисагенлеклейсел-Т (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt-экспрессирующие Т-клетки, усиленная CD19/4-1BBL CAR-Т-клеточная терапия, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, CD19CAR-28-дзета Т-клетки, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01 и IM19 CAR-Т;

В-лимфоцитарный антиген CD20, такой как ATTCCK-20;

белки В-лимфоцитарной клеточной адгезии, такие как UCART-22, и JCAR-018 (WO2016090190);

NY-ESO-1, такой как GSK-3377794 и TBI-1301;

карбоангидразу, такую как DC-Ad-GMCAIX;

суицидальный ген каспазы-9, такой как CaspaCIDE DLI и BPX-501;

CCR5, такой как SB-728;

CDw123, такой как MB-102 и UCART-123;

CD20m, такой как CBM-C20.1;

CD4, такой как ICG-122;

CD30, такой как CART30 (CBM-C30.1);

CD33, такой как CIK-CAR.CD33;

CD38, такой как T-007, UCART-38;

лиганд CD40, такой как BPX-201;

модуляторы белка 4 CEACAM, такие как MG7-CART;

клаудин 6, такой как CSG-002;

нацеленные на EBV, такие как CMD-003;

EGFR, такой как аутологичные 4H11-28z/fIL-12/EGFRt Т-клетки;

эндонуклеазу, такую как PGN-514, PGN-201;

Т-лимфоциты, специфичные к вирусу Эпштейна-Барр, такие как TT-10;

ErbB2, такой как CST-102, CIDECAR;

ганглиозид (GD2), такой как 4SCAR-GD2;

глутаматкарбоксипептидазу II, такую как CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFβRDN и P-PSMA-101;

Глипикан-3 (GPC3), такой как TT-16 и GLYCART;

гемоглобин, такой как PGN-236;

рецептор фактора роста гепатоцитов, такой как анти-cMet PHK CAR Т;

белок E7 вируса папилломы человека, такой как KITE-439;

Fc-рецептор иммуноглобулина гамма, тип III, такой как ACTR087;

IL-12, такой как DC-RTS-IL-12;

агонист IL-12/муцин 16, такой как JCAR-020;

IL-13 альфа 2, такой как MB-101;

IL-2, такой как CST-101;

ГТФаза K-Ras, такая как клеточная терапия анти-KRAS G12V mTCR; Молекулу адгезии нервных клеток L1 L1CAM (CD171), такая как JCAR-023;

латентный мембранный белок 1/латентный мембранный белок 2, такой как аутологичные дендритные клетки, трансдуцированные Ad5f35-LMPd1-2;

меланома-ассоциированный антиген 10, такой как MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR;

Меланома-ассоциированный антиген 3/ Меланома-ассоциированный антиген 6 (MAGE A3/A6), такой как KITE-718;

мезотелин, такой как CSG-MESO и TC-210;

NKG2D, такой как NKR-2;

рецептор тирозинкиназы Ntrkr1, такой как JCAR-024;

Т-клеточные рецепторы, такие как BPX-701 и IMCgp100;

Т-лимфоцит, такой как TT-12;

опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, такие как LN-144 и LN-145;

белок опухоли Вильмса, такой как JTCR-016 и WT1-CTL.

Субъекты

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

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

В некоторых случаях субъект может представлять собой человека, подверженного риску развития или генетически или иным образом предрасположенного (например, имеющего фактор риска) к развитию рака или гиперпролиферативного заболевания, которому был или не был поставлен диагноз. В контексте настоящего документа "подверженный риску" субъект представляет собой субъекта, подверженного риску развития рака. Субъект может иметь или не иметь выявляемое заболевание, а также может демонстрировать или не демонстрировать выявляемое заболевание до применения способов лечения, описанных в настоящем документе. Подверженный риску субъект может иметь один или более так называемых факторов риска, которые представляют собой измеряемые параметры, которые коррелируют с развитием рака, которые описаны в настоящем документе. Субъект, имеющий один или более из этих факторов риска, имеет более высокую вероятность развития рака, чем индивидуум без этого (этих) фактора(ов) риска. Эти факторы риска могут включать, например, возраст, пол, расу, рацион, историю перенесенного заболевания, наличие предшествующего заболевания, генетические (например, наследственные) факторы и воздействие окружающей среды. В некоторых вариантах осуществления субъекты, подверженные риску развития рака, включают, например, субъектов, имеющих родственников, перенесшие заболевание, и субъектов, чей риск определяется анализом генетических или биохимических маркеров.

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

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

В контексте настоящего документа термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, достаточное для модуляции конкретного пути и, таким образом, лечения субъекта (такого как человек), страдающего от определенного показания, или для облегчения существующих симптомов показания. Определение терапевтически эффективного количества находится в пределах компетенции специалистов в данной области техники, особенно в свете подробного описания, приведенного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество ингибитора JAK, такого как Соединение А или руксолитиниб, или его фармацевтически приемлемая соль, и терапевтически эффективное количество ингибитора PI3K, такого как Соединение В, Соединение С, Соединение D или Соединение Е, и его фармацевтически приемлемой соли может (i) уменьшать количество больных клеток; (ii) уменьшать размер опухоли; (iii) ингибировать, задерживать, до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать инфильтрацию периферических органов больными клетками; (iv) ингибировать (например, до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвращать или отсрочивать возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчать до некоторой степени один или более симптомов, связанных с раком или миелопролиферативным заболеванием. В других вариантах осуществления терапевтически эффективное количество Соединения В или Соединения С и терапевтически эффективное количество обинутузумаба может (i) уменьшать количество раковых клеток; (ii) уменьшать размер опухоли; (iii) ингибировать, задерживать, до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать инфильтрацию периферических органов больными клетками; (iv) ингибировать (например, до некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвращать или отсрочивать возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчать до некоторой степени один или более симптомов, связанных с раком. В различных вариантах осуществления указанного количества достаточно для улучшения, временного облегчения, уменьшения и/или отсрочки одного или более симптомов рака.

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

В-клеточную лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL) или лимфому из клеток маргинальной зоны (MZL). В одном из вариантов осуществления рак представляет собой минимальную остаточную болезнь (MRD). В дополнительном варианте осуществления рак выбран из лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (NHL), вялотекущей неходжкинской лимфомы (iNHL) и рефрактерной iNHL. В отдельных вариантах осуществления рак представляет собой вялотекущую неходжкинскую лимфому (iNHL). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рефрактерную iNHL. В одном из вариантов осуществления рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В еще одном варианте осуществления рак представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

В отдельных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль, выбранную из группы, состоящей из рака поджелудочной железы; рака мочевого пузыря; колоректального рака; рака молочной железы, включая метастатический рак молочной железы, рака предстательной железы, включая андроген-зависимый и андроген-независимый рак предстательной железы; рака почки, включая, например, метастатическую почечноклеточную карциному; почечноклеточного рака; рака легкого, включая, например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), бронхиолоальвеолярную карциному (BAC) и аденокарциному легкого; рака яичника, включая, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный рак брюшины; рака шейки матки; рака желудка; рака пищевода; рака головы и шеи, включая, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи; меланомы; нейроэндокринного рака, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухоли головного мозга, включая, например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому взрослых и анапластическую астроцитому взрослых; и саркомы мягких тканей, гепатокарциномы, рака прямой кишки, карциномы полового члена, рака вульвы, рака щитовидной железы, карциномы слюнных желез, карциномы эндометрия или матки, гепатомы, почечноклеточного рака, рака печени, рака желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рака брюшины, плоскоклеточной карциномы легкого, рака пищевода-желудочного перехода, рака желчных протоков, рака желчного пузыря, колоректального/аппендикулярного рака, плоскоклеточного рака (например, эпителиального плоскоклеточного рака).

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

Комбинированная терапия лимфомы или лейкоза: некоторые химиотерапевтические агенты подходят для лечения лимфомы или лейкоза. Эти агенты включают альдеслейкин, альвотидиб, амифостина тригидрат, аминокамптотетин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, окись мышьяка, ингибитор ABT-263 белков семейства Bcl-2, бета-алетин, BMS-345541, бортезомиб (VELCADE®), бортезомиб (VELCADE®, PS-341), бриостатин 1, бусульфид, кампат-1H, карбоплатин, карфилзомиб (Kyprolis®), кармустин, каспофунгина ацетат, CC-5103, хлорамбуцил, CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизон), цисплатин, кладрибин, клофарабин, куркумин, CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, доксорубин, доксорубин гидрохлорид, DT-PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, доксорубин, циклофосфамид и этопозид), энзастаурин, эпозтин альфа, этопозид, эверолимус (RAD001), FCM (флударабин, циклофосфамид и митоксантрон), FCR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб), фенретинид, филграстин, флавопиридол, флударабин, FR (флударабин и ритуксимаб), гелданамицин (17-AAG), hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубин, дексаметазон, метотрексат и цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), ифосфамид, иринотекан гидрохлорид, интерферон альфа-2b, иксабепилон, леналидомид (REVLIMID®, CC-5013), лимфокин-активированные киллеры, MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, мотексафин гадолиний, микофенолата мофетил, неларабин, обатоклак (GX15-070), облимерсен, октреотид ацетат, омега-3 жирные кислоты, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), оксалиплатин, паклитаксел, палбоциклиб (PD0332991), пегфилграстин, ПЭГилированный липосомальный гидрохлорид доксорубина, перифосин, преднизолон, преднизон, рекомбинантный flt3-лиганд, рекомбинантный человеческий тромбопоэтин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, R-CHOP (ритуксимаб и CHOP), R-CVP (ритуксимаб и CVP), R-FCM (ритуксимаб и FCM), R-ICE (ритуксимаб и ICE) и R-MCP (ритуксимаб и MCP), R-роковитин (селициклиб, CYC202), сарграмостим, силденафил цитрат, симваостатин, сиролimus, стирилсульфон, танеспимицин, темсиролimus (CCI-779), талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, винкристин, винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, SAHA (суберанилогидроксисовая кислота или субероил, анид и гидроксисовая кислота), вемурафениб (Zelboraf®), венетоклак (ABT-199).

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

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

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

Примеры неконъюгированных моноклональных антител для лечения NHL/B-клеточного рака включают ритуксимаб, алемтузумаб, человеческие или гуманизированные антитела к CD20, люмиликсимаб, анти-TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (анти-TRAIL), бевацизумаб, галиксимаб, эпратузумаб, SGN-40 и антитело к CD74.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Комбинированная терапия макроглобулинемии Вальденстрема: терапевтические агенты, применяемые для лечения макроглобулинемии Вальденстрема (WM), включают альдеслейкин, алемтузумаб, альвоцидиб, амифостин тригидрат, аминокамптотецин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антиtimoцитарный глобулин, окись мышьяка, HSPPC-96, полученный из аутологичной опухоли человека, ингибитор ABT-263 белков семейства Bcl-2, бета-алетин, бортезомиб (VELCADE®), бриостатин 1, бусульфан, кампат-1H, карбоплатин, кармустин, каспофунгина ацетат, CC-5103, цисплатин, клофарабин,

циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, доксорубицина гидрохлорид, DT-PACE энзастаурин, эпоэтин альфа, эпратузумаб (гуманизированное антитело к CD22 hLL2), этопозид, эверолимус, фенретинид, филграстим, флударабин, ифосфамид, индий-111 и моноклональное антитело MN-14, йод-131 и тозитумомаб, иринотекана гидрохлорид, иксабепилон, лимфокин-активированные киллеры, мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, моноклональное антитело к CD19 (такое как тисагенлеклейцел-Т, CART-19, CTL-019), моноклональное антитело к CD20, мотексафин гадолиний, микофенолата мофетил, неларабин, облимерсен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, оксалиплатин, паклитаксел, пегфилграстим, ПЭГилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, пентостатин, перифосин, преднизон, рекомбинантный flt3-лиганд, рекомбинантный человеческий тромбопоэтин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, сарграмостим, силденафила цитрат (VIAGRA®), симвастатин, сиrolimus, такролимус, танеспимицин, талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, тозитумомаб, велтузумаб, винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, вориностат, вакцина на основе пептида WT1 126-134, вакцина на основе аналога пептида WT-1, иттрий-90 и ибритумомаб тиуксетан, иттрий-90 и гуманизированный эпратузумаб, и любую их комбинацию.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Комбинированная терапия при кастрационно-резистентном раке предстательной железы: терапевтические агенты, применяемые для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы,

включают абиратерон, кабазитаксел, доцетаксел, энзалутамид, преднизон, сипулейцел-Т и любые их комбинации.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) пригодно для лечения рака в комбинации со стандартом оказания медицинской помощи при лечении соответствующего вида рака. Специалисту в данной области техники известен стандарт оказания медицинской помощи на определенную дату в конкретной области терапии рака или в отношении отдельно взятого вида рака.

В отдельных вариантах осуществления настоящей заявки включены или применяются один или более дополнительных терапевтических агентов. Один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой агент, пригодный для лечения рака, воспаления, аутоиммунного заболевания и/или связанных состояний. Один или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой химиотерапевтический агент, антиангиогенный агент, противofiброзный агент, противовоспалительный агент, иммуномодулирующий агент, иммунотерапевтический агент, терапевтическое анти-тело, радиотерапевтический агент, противоопухолевый агент, противораковый агент, антипролиферативный агент или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления соединение (соединения), описанное в настоящем документе, может быть использовано или комбинировано с химиотерапев-

тическим агентом, антиангиогенным агентом, противофиброзным агентом, противовоспалительным агентом, иммуномодулирующим агентом, иммунотерапевтическим агентом, терапевтическим антителом, радиотерапевтическим агентом, противоопухолевым агентом или противораковым агентом, антипролиферативным агентом или любой их комбинаций.

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

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

В заявке также предложен способ лечения субъекта, проходящего один или более стандартных видов терапии, таких как химиотерапия, радиационная терапия, иммунотерапия, хирургическое вмешательство или их комбинация, включающий введение или совместное введение указанному субъекту соединения формулы (I). Соответственно, одно или более соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены до, во время или после введения химиотерапии, радиационной терапии, иммунотерапии, хирургического вмешательства или их комбинации.

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

В одном из вариантов осуществления субъект невосприимчив к по меньшей мере одному, по меньшей мере двум, по меньшей мере трем или по меньшей мере четырем видам химиотерапии (включая стандартную или экспериментальную химиотерапию), выбранным из флударабина, ритуксимаба, обинутумаба, алкилирующих агентов, алемтузумаба и других видов химиотерапии, таких как CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон); R-CHOP (ритуксимаб-CHOP); hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин); R-hyperCVAD (ритуксимаб-hyperCVAD); FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); R-FCM (ритуксимаб, флударабин, циклофосфамид, митоксантрон); бортезомиб и ритуксимаб; темсилолимус и ритуксимаб; темсилолимус и Velcade®; йода-131 и тозитумомаб (Bexxar®) и CHOP; CVP (циклофосфамид, винкристин, преднизон); R-CVP (ритуксимаб-CVP); ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид); R-ICE (ритуксимаб-ICE); FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб); FR (флударабин, ритуксимаб); и D.T.PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, Adriamycin®, циклофосфамид, этопозид).

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

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

Примеры химиотерапевтических агентов для лечения лимфомы или лейкоза включают альдеслейкин, альвоцидиб, антинеопластон AS2-1, антинеопластон A10, антитимоцитарный глобулин, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, окись мышьяка, бета-алетин, ингибитор ABT-263 белков семейства Bcl-2,

BMS-345541, бортезомиб (Velcade®), бриостатин 1, бусульфан, карбоплатин, кампат-1Н, СС-5103, кармустин, каспифунгина ацетат, клофарабин, цисплатин, кладрибин (Leustarin), хлорамбуцил (Leukeran), куркумин, циклоспорин, циклофосфамид (цилоксан, эндоксан, Endoxana, циклостин), цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, DT-PACE, доцетаксел, доластатин 10, доксорубицин (Adriamycin®, адрибластин), доксорубицина гидрохлорид, энзастаурин, эпоэтин альфа, этопозид, эверолимус (RAD001), фенретинид, филграстим, мелфалан, месна, флавопиридол, флударабин (флудара), гелданамицин (17-AAG), ифосфамид, иринотекана гидрохлорид, иксабепилон, леналидомид (Revlimid®, СС-5013), лимфокин-активированные киллеры, мелфалан, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, мотексафин гадолиний, микофенолата мофетил, неларабин, облимерсен (Genasense), обатоклакс (GX15-070), облимерсен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, оксалиплатин, паклитаксел, PD0332991, ПЭ-Гилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, пегфилграстим, пентостатин (Nipent), перифосин, преднизолон, преднизон, R-роковитин (селициклиб, CYC202), рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-12, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный flt3-лиганд, рекомбинантный человеческий тромбopoэтин, ритуксимаб, сарграмостим, силденафила цитрат, симва-статин, сиrolimus, стирилсульфоны, такролимус, танеспимицин, темсиrolimus (CCI-779), талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, Velcade® (бортезомиб или PS-341), винкристин (онковин), винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, вориностат (SAHA), вориностат, и FR (флударабин, ритуксимаб), CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон), CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), FCM (флударабин, циклофосфамид, митоксантрон), FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), hyperCVAD (гиперфракционированный циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат, цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), R-CHOP (ритуксимаб плюс CHOP), R-CVP (ритуксимаб плюс CVP), R-FCM (ритуксимаб плюс FCM), R-ICE (ритуксимаб-ICE) и R-MCP (ритуксимаб-MCP).

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

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

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

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

Другие терапевтические процедуры, подходящие для применения в комбинации с лечением с помощью соединения формулы (I), включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, трансплантацию аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, трансплантацию аутологичного костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, облучение всего тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовых клеток, трансплантацию обработанных in vitro стволовых клеток периферической крови, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментный метод, фармакологическое исследование, терапию гамма-лучами кобальта-60 с низкой ЛПЭ, блеомицин, традиционную хирургию, радиационную терапию и транспланта-

цию немиелоаблативных аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления один или более дополнительных видов терапии или противораковых агентов представляют собой генную терапию или клеточную терапию рака. Генная терапия и клеточная терапия рака включают введение нормального гена в раковые клетки для замены мутировавшего или измененного гена; генетическую модификацию для сайленсинга мутировавшего гена; генетические подходы к непосредственному уничтожению раковых клеток, включая инфузию иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на раковые клетки, или активации собственной иммунной системы пациента (Т-клетки или естественные киллеры) для уничтожения раковых клеток или поиска и уничтожения раковых клеток; генетические подходы к модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенной иммунологической реактивности против рака. Неограничивающими примерами являются альгенпантусель-L (2 линии клеток поджелудочной железы), сипулейцел-Т, липосомальная нанодоставка (scL) гена p53 SGT-53; Т-клеточная терапия, такая как CD19 CAR-Т тисагенлеклейсел-Т (CTL019) WO 2012079000, WO 2017049166, аксикаптаген цилолейцел (KTE-C19) US 7741465, US 6319494, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-020, JCAR-024, JCAR-023, JTCR-016, JCAR-018 WO2016090190, JCAR-017, (WO 2016196388, WO 2016033570, WO 2015157386), BPX-501 US9089520, WO 2016100236, AU-105, UCART-22, ACTR-087, P-BCMA-101; активированные аллогенные естественные киллеры CNDO-109-AANK, FATE-NK100, гемопоэтические стволовые клетки LFU-835.

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

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

Помимо специфического распознавания антигенов с помощью Т-клеточного рецептора (TCR) активация Т-клеток регулируется посредством баланса положительных и отрицательных сигналов, обеспечиваемых костимулирующими рецепторами. Эти поверхностные белки обычно являются членами суперсемейства рецепторов TNF или B7. Агонистические антитела, направленные против активирующих костимулирующих молекул и блокирующие антитела против отрицательных костимулирующих молекул, могут усиливать стимуляцию Т-клеток, способствуя разрушению опухоли.

Белок программируемой клеточной смерти 1 (PD-1 или CD279), трансмембранный белок типа 1 массой 55 кДа, является членом семейства CD28 костимулирующих Т-клеточных рецепторов, которые включают член суперсемейства иммуноглобулинов CD28, CTLA-4, индуцируемый костимулятор (ICOS) и BTLA. PD-1 в высокой степени экспрессируется на активированных Т-клетках и В-клетках. Экспрессия PD-1 также может быть обнаружена на субпопуляциях Т-клеток памяти на различных уровнях экспрессии. Были идентифицированы два лиганда, специфичных для PD-1: лиганд программируемой смерти 1 (PD-L1, также известный как B7-H1 или CD274) и PD-L2 (также известный как B7-DC или CD273). Было показано, что PD-L1 и PD-L2 подавляют активацию Т-клеток при связывании с PD-1 как в мышиных, так и в человеческих системах (Okazaki et al., *Int. Immunol.*, 2007; 19:813-824). Взаимодействие PD-1 с его лигандами, PD-L1 и PD-L2, которые экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках (APC) и дендритных клетках (DC), передает негативные регуляторные стимулы для подавления иммунного ответа активированных Т-клеток. Блокада PD-1 подавляет этот негативный сигнал и усиливает Т-клеточные ответы. Многочисленные исследования показывают, что микроокружение рака манипулирует сигнальным путем PD-L1/PD-1, и что индукция экспрессии PD-L1 связана с ингибированием иммунных ответов против рака, что позволяет раку прогрессировать и метастазировать. Сигнальный путь PD-L1/PD-1 является основным механизмом уклонения рака от иммунной системы по нескольким причинам. Этот путь участвует в негативной регуляции иммунных ответов активированных эффекторных Т-клеток, находящихся на периферии. PD-L1 активирован в микроокружении рака, тогда как PD-1 также активирован на активированных опухоль-инфильтрирующих Т-клетках, что, вероятно, усиливает замкнутый круг ингибирования. Этот путь также активно участвует как в врожденной, так и в адаптивной иммунной регуляции посредством двунаправленной передачи сигналов. Эти факторы делают комплекс PD-1/PD-L1 центральной точкой, посредством которой рак может манипулировать иммунными реакциями и способствовать собственному прогрессированию.

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

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

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

антитело к PD-1 может представлять собой антитело ниволумаб, антитело пембролизумаб, антитело пидилизумаб или их комбинации.

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

Антитела к PD-1, которые могут применяться в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленным: ниволумаб/MDX-1106/BMS-936558/ONO1152, полностью человеческое моноклональное антитело IgG4 к PD-1; пидилизумаб (MDV9300/CT-011), гуманизированное моноклональное антитело IgG1; пембролизумаб (MK-3475/пембролизумаб/ламбролизумаб), гуманизированное моноклональное антитело IgG4; дурвалумаб (MEDI-4736) и атезолизумаб. Антитела к PD-L1, которые могут применяться в композициях и способах, описанных в настоящем документе, включают, не ограничиваясь перечисленным: авелумаб; BMS-936559, полностью человеческое антитело IgG4; атезолизумаб (MPDL3280A/RG-7446), человеческое моноклональное антитело; MEDI4736; MSB0010718C и MDX1105-01.

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

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

Вышеупомянутые терапевтические агенты при использовании в комбинации с описанным в настоящем документе соединением(ями) могут применяться, например, в количествах, указанных в справочных руководствах, например, в Physicians Desk Reference (Настольном справочнике врача), или в количествах, обычно известных квалифицированному медработнику, т.е. специалисту в данной области техники. В способах согласно настоящему изобретению такой другой терапевтический агент(ы) может быть введен до, одновременно с или после введения соединения(ий) формулы (I). Некоторые другие терапевтические агенты могут быть объединены в единый препарат или набор, если это возможно. Например, таблетки, капсулы или жидкие препараты могут быть объединены с другими таблетками, капсулами или жидкими препаратами в один препарат или схему с установленной или комбинированной дозой. Другие комбинации могут быть введены по отдельности, одновременно или иным образом.

Комбинированная терапия HBV

В отдельных вариантах осуществления предложен способ лечения или предупреждения инфекции HBV у человека, имеющего инфекцию или подверженного риску заражения, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем доку-

менте, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинация с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов. В одном из вариантов осуществления предложен способ лечения инфекции HBV у человека, имеющего инфекцию или подверженного риску заражения, включающий введение указанному человеку терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинация с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов.

В отдельных вариантах предложен способ лечения инфекции HBV, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинация с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, подходящих для лечения инфекции HBV.

В отдельных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. В отдельных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В дополнительных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов могут быть разными терапевтическими агентами, выбранными из одного и того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических агентов.

Назначение комбинированной терапии HBV

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

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

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

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

В отдельных вариантах осуществления соединение формулы (I) изготавливают в форме таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, пригодных для лечения вируса гепатита В (HBV). В некоторых вариантах осуществления таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения вируса гепатита В (HBV).

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

Описанные в настоящем документе соединения можно использовать или комбинировать с одним или более из химиотерапевтического агента, иммуномодулятора, иммунотерапевтического агента, терапевтического антитела, терапевтической вакцины, биспецифического антитела и "антителоподобного"

терапевтического белка (такого как DART®, Duobodies®, Bites®, XmAb®, TandAb®, производные Fab), конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), модификаторов генов или редакторов генов (таких как CRISPR Cas9, нуклеазы с цинковыми пальцами, хоминг-эндонуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточной терапии, такой как CAR-T (химерный антигенный рецептор Т-клеток) и агент TCR-T (сконструированный Т-клеточный рецептор) или любой их комбинации.

В вышеупомянутых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент против HBV. Например, дополнительный терапевтический агент может быть выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств для лечения HBV, других лекарственных средств для лечения вируса гепатита В (HBV), ингибиторов 3-диоксигеназы (IDO), антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, модулятора аполинпопротеина А1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов В- и Т-лимфоцитарного аттенуатора, ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK), антагониста хемокина CCR2, ингибиторов CD137, ингибиторов CD160, ингибиторов CD305, агониста и модулятора CD4, соединений, нацеленных на HBsAg, соединений, нацеленных на коровый антиген гепатита В (HBcAg), ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), ингибиторов циклофилина, цитокинов, ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ірі4), ингибитора ДНК-полимеразы, модулятора эндонуклеазы, эпигенетических модификаторов, агониста рецептора фарнезоида X, модификаторов или редакторов генов, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, антител к HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, ингибиторов репликации HBV, ингибиторов РНКазы HBV, вакцин против HBV, ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов HBx, модулятора большого белка оболочки гепатита В, стимулятора большого белка оболочки гепатита В, модулятора структурного белка гепатита В, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов секреции или сборки поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов антигена Е вируса гепатита В, ингибиторов репликации вируса гепатита В, ингибитора структурного белка вируса гепатита, ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1, ингибитора гиалуронидазы, ингибиторов IAP, агониста ІІ-2, агониста ІІ-7, агониста иммуноглобулина, модулятора иммуноглобулина G, иммуномодуляторов, индоламина-2, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, агониста интерферона, лиганда интерферона альфа 1, лиганда интерферона альфа 2, модулятора лиганда интерферона альфа 5, лиганда интерферона альфа, модулятора лиганда интерферона альфа, лигандов рецептора интерферона альфа, лиганда интерферона бета, лиганда интерферона, модулятора рецептора интерферона, лиганда интерлейкина-2, ингибиторов ірі4, ингибиторов лизиндеметилазы, ингибиторов гистондеметилазы, ингибиторов KDM5, ингибиторов KDM1, ингибиторов члена 1 подсемейства G лектиноподобных рецепторов киллерных клеток, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, активаторов рецептора лимфотоксина-бета, агентов для генной терапии на основе микроРНК (мкРНК), модуляторов Axl, модуляторов B7-H3, модуляторов B7-H4, модуляторов CD160, модуляторов CD161, модуляторов CD27, модуляторов CD47, модуляторов CD70, модуляторов GITR, модуляторов HEVEM, модуляторов ICOS, модуляторов Mer, модуляторов NKG2A, модуляторов NKG2D, модуляторов OX40, модуляторов SIRP-альфа, модуляторов TIGIT, модуляторов Tim-4, модуляторов Туго, ингибиторов Na⁺-таурохолат котранспортирующего полипептида (NTCP), ингибиторов рецептора естественных киллеров 2B4, стимулятора гена NOD2, ингибитора нуклеопротеинов, модуляторов нуклеопротеинов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, ингибитора пептидилпролилизомеразы, ингибиторов фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K), белков рекомбинантного скавенджер-рецептора А (SRA), рекомбинантного тимозина альфа-1, стимулятора гена 1, индуцируемого ретиновой кислотой, ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора рибонуклеазы, ингибитора РНК/ДНК-полимеразы, коротких интерферирующих РНК (киРНК), коротких синтетических шпилечных РНК (кшРНК), ингибитора гена SLC10A1, миметиков SMAC, ингибитора тирозинкиназы Src, стимулятора агонистов гена интерферона (STING), стимуляторов NOD1, ингибитора поверхностного гликопротеина Т-клеток CD28, модулятора поверхностного гликопротеина Т-клеток CD8, агониста тимозина, лиганда тимозина альфа 1, ингибиторов Tim-3, агониста TLR-3, агониста TLR-7, агониста TLR-9, стимулятора гена TLR9, модуляторов toll-подобного рецептора (TLR), ингибитора вирусной рибонуклеотидредуктазы, нуклеаз с цинковыми пальцами или синтетических нуклеаз (TALEN), и их комбинаций.

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством как эффективного количества ингибитора NS5A, так и эффективного количества ингибитора NS5B. В некоторых вариантах осуществления ингибитор NS5A представляет собой ледипасвир, а ингибитор NS5B представляет собой софосбувир. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством комбинированного препарата с установленной дозой ингибитора NS5A и ингибитора NS5B. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством комбинированного препарата с установленной дозой ледипасвира и софосбувира.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из табл. 1 в комбинации с эффективным количеством как эффективного количества ингибитора NS5A, так и эффективного количества ингибитора NS5B. В некоторых вариантах осуществления ингибитор NS5A представляет собой ледипасвир, а ингибитор NS5B представляет собой софосбувир. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из табл. 1 в комбинации с эффективным количеством комбинированного препарата с установленной дозой ингибитора NS5A и ингибитора NS5B. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из табл. 1 в комбинации с эффективным количеством комбинированного препарата с установленной дозой ледипасвира и софосбувира (например, 90 мг ледипасвира/ 400 мг софосбувира). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из табл. 1 в комбинации с эффективным количеством Harvoni®. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из табл. 1 в комбинации с эффективным количеством комбинированного препарата с установленной дозой велпатасвира и софосбувира (например, 100 мг велпатасвира /400 мг софосбувира). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из табл. 1 в комбинации с эффективным количеством Epclusa®.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения 139 в комбинации с эффективным количеством как эффективного количества ингибитора NS5A, так и эффективного количества ингибитора NS5B. В некоторых вариантах осуществления ингибитор NS5A представляет собой ледипасвир, а ингибитор NS5B представляет собой софосбувир. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения 139 в комбинации с эффективным количеством комбинированного препарата с установленной дозой ингибитора NS5A и ингибитора NS5B. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения 139 в комбинации с эффективным количеством комбинированного препарата с установленной дозой ледипасвира и софосбувира (например, 90 мг ледипасвира/400 мг софосбувира). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения 139 в комбинации с эффективным количеством Harvoni®. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения из 139 в комбинации с эффективным количеством комбинированного препарата с установленной дозой велпатасвира и софосбувира (например, 100 мг велпатасвира /400 мг софосбувира). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения 139 в комбинации с эффективным количеством Epclusa®.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством как эффективного количества ингибитора NS5A, так и эффективного количества ингибитора NS5B, и, необязательно, ингибитором NS3. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, в комбинации с эффективным количеством софосбувира, велпатасвира и воксилапревира (например, 400 мг софосбувира/100 мг велпатасвира/100 мг воксилапревира). В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения 139) в комбинации с эффективным количеством Vosevi™.

В отдельных вариантах осуществления соединение формулы (I) изготавливают в форме таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, пригодных для лечения вируса гепатита В (HBV). В отдельных вариантах осуществления таблетка может содержать еще один активный ингредиент для лечения вируса гепатита В (HBV), такой как ингибитор 3-диоксигеназы (IDO), модулятор аполипопротеина A1, ингибиторы аргиназы, ингибиторы В- и Т-лимфоцитарного аттенуатора, ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK), антагонист хемокина CCR2, ингибиторы CD137, ингибиторы CD160, ингибиторы CD305, агонист и модулятор CD4, соединения, нацеленные на HBsAg, соединения, нацеленные на коровый антиген гепатита В (HBcAg), аллостерические модуляторы корового белка, ингибиторы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), ингибиторы циклофилина, ингибиторы

цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ip14), ингибитор ДНК-полимеразы, модулятор эндонуклеазы, эпигенетические модификаторы, агонист рецептора фарнезоида X, ингибиторы HBsAg, ингибиторы секреции или сборки HBsAg, ингибиторы ДНК-полимеразы HBV, ингибиторы репликации HBV, ингибиторы РНКазы HBV, ингибиторы проникновения вируса HBV, ингибиторы HBx, модулятор большого белка оболочки гепатита В, стимулятор большого белка оболочки гепатита В, модулятор структурного белка гепатита В, ингибиторы поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторы секреции или сборки поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторы антигена Е вируса гепатита В, ингибиторы репликации вируса гепатита В, ингибитор структурного белка вируса гепатита, ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1, ингибитор гиалуронидазы, ингибиторы IAP, агонист IL-2, агонист IL-7, иммуномодуляторы, ингибиторы индоламина-2, ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, лиганд интерлейкина-2, ингибиторы ip14, ингибиторы лизиндеметилазы, ингибиторы гистондеметилазы, ингибиторы KDM1, ингибиторы KDM5, ингибиторы члена 1 подсемейства G лектиноподобных рецепторов киллерных клеток, ингибиторы гена 3 активации лимфоцитов, активаторы рецептора лимфотоксина-бета, модуляторы Axl, модуляторы B7-H3, модуляторы B7-H4, модуляторы CD160, модуляторы CD161, модуляторы CD27, модуляторы CD47, модуляторы CD70, модуляторы GTR, модуляторы HEVEM, модуляторы ICOS, модуляторы Mer, модуляторы NKG2A, модуляторы NKG2D, модуляторы OX40, модуляторы SIRP-альфа, модуляторы TIGIT, модуляторы Tim-4, модуляторы Туго, ингибиторы Na⁺-таурохолат котранспортирующего полипептида (NTCP), ингибиторы рецептора естественных киллеров 2B4, стимулятор гена NOD2, ингибитор нуклеопротеинов, модуляторы нуклеопротеинов, ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибитор пептидилпролилизомеразы, ингибиторы фосфатидилинозитол-3 киназы (PI3K), стимулятор гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор рибонуклеазы, ингибитор РНК-ДНК-полимеразы, ингибитор гена SLC10A1, миметики SMAC, ингибитор тирозинкиназы Src, стимулятор агонистов гена интерферона (STING), стимуляторы NOD1, ингибитор поверхностного гликопротеина Т-клеток CD28, модулятор поверхностного гликопротеина Т-клеток CD8, агонист тимозина, лиганд тимозина альфа 1, ингибиторы Tim-3, агонист TLR-3, агонист TLR-7, агонист TLR-9, стимулятор гена TLR9, модуляторы Toll-подобного рецептора (TLR), ингибитор вирусной рибонуклеотидредуктазы и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из комбинированных лекарственных средств для лечения HBV, вакцин против HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, иммуномодуляторов, модуляторов Toll-подобных рецепторов (TLR), лигандов рецепторов интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ip14), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса HBV, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, модуляторов эндонуклеаз с помощью коротких интерферирующих РНК (киРНК) и днРНКи, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов антигена Е HBV, ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК), агонистов рецептора фарнезоида X, антител к HBV, антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов пути индоламин-2, 3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации HBV, ингибиторов аргиназы и других препаратов против HBV.

Комбинированные лекарственные средства для лечения HBV

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

Другие лекарственные средства для лечения HBV

Примеры других лекарственных средств для лечения HBV включают альфа-гидрокситрополон, амдоксовир, нуклеозиды бета-гидроксцитозина, AL-034, CCC-0975, элвцитабин, эзетимиб, циклоспорин А, гентиопикрин (гентиопикрозид), JNJ-56136379, нитазоксанид, биринапант, NJK14047, NOV-205 (моликсан, BAM-205), олиготид, мивотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ka Shu Ning, аллоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеаноловую кислоту, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasK-loster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пикрозид, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, восстановленный глутатион, RO-6864018, RG-7834, UB-551 и ZH-2N, и соединения, раскрытые в US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO 2015173164, WO 2016023877, US 2015252057A (Roche), WO 16128335A1 (Roche), WO 16120186A1 (Roche), US 2016237090A (Roche), WO 16107833A1 (Roche), WO 16107832A1 (Roche), US 2016176899A (Roche), WO 16102438A1 (Roche), WO 16012470A1 (Roche), US 2016220586A (Roche) и US 2015031687A (Roche).

Вакцины против HBV

Вакцины против HBV включают как профилактические, так и терапевтические вакцины. Примеры

профилактических вакцин против HBV включают Vaxelis, Hexaxim, Hepelisav, Mosquirix, вакцину DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), вакцину DTwP-Hepb-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, профилактическую вакцину против гепатита В (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B®, рекомбинантную вакцину против гепатита В (внутримышечная, Kangtai Biological Products), рекомбинантную вакцину против гепатита В (дрожжи Hanesual polymorpha, внутримышечная, Hualan Biological Engineering), вакцину на основе рекомбинантного поверхностного антигена гепатита, Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, вакцину DTP-Hib-HBV, вакцину DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivax HB, GerVax, вакцину DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, вакцину rhHBsAG, пентавалентную вакцину HBI, LBVD, Infanrix HeXa и вакцину DTaP-rHB-Hib.

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

Ингибиторы ДНК-полимеразы HBV

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

Иммуномодуляторы

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

Модуляторы Toll-подобных рецепторов (TLR)

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

Примеры модуляторов TLR7 включают GS-9620, GSK-2245035, имиквимод, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, RG-7854 и соединения, раскрытые в US 20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) и US 20090047249 (Gilead Sciences).

Примеры модуляторов TLR8 включают мотолимоид, резиквимод, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463 и соединения, раскрытые в US 20140045849 (Janssen), US 20140073642 (Janssen), WO 2014/056953 (Janssen), WO 2014/076221 (Janssen), WO 2014/128189 (Janssen), US 20140350031 (Janssen), WO 2014/023813 (Janssen), US 20080234251 (Array Biopharma), US 20080306050 (Array Biopharma), US 20100029585 (Ventirx Pharma), US 20110092485 (Ventirx Pharma), US 20110118235 (Ventirx Pharma), US 20120082658 (Ventirx Pharma), US 20120219615 (Ventirx Pharma), US 20140066432 (Ventirx Pharma), US 20140088085 (Ventirx Pharma), US 20140275167 (Novira Therapeutics) и US 20130251673 (Novira Therapeutics).

Примеры модуляторов TLR9 включают BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолимоид, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефтолимоид (MGN-1703), литенимоид и CYT-003-QbG10.

Лиганды рецепторов интерферона альфа

Примеры лигандов рецептора интерферона альфа включают интерферон альфа-2b (INTRON A®), пегилированный интерферон альфа-2a (PEGASYS®), ПЭГилированный интерферон альфа-1b, интерферон альфа 1b (HAPGEN®), Veldona, Infradure, Roferon-A, Y-образный ПЭГ-интерферон альфа-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Algeron, Alfarona, Ingaron (интерферон гамма), rSIFN-co (соединение рекомбинантного интерферона), Y-образный ПЭГ-интерферон альфа-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, пэгинтерферон альфа-2b (PEG-INTRON®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (инферон), MULTIFERON®, интерферон альфа-n1 (HUMOFERON®), интерферон бета-1a (AVONEX®), Shaferon, интерферон альфа-2b (Аххо), Alfaferone, интерферон альфа-2b (BioGeneric Pharma), интерферон-альфа 2 (CJ), Laferonum, VI-

PEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, PDferon-B, интерферон альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), интерферон альфа 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, интерферон альфа 2b (Zydus-Cadila), интерферон альфа 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, интерферон альфа-2b (Amega), интерферон альфа-2b (Virchow), ропэгинтерферон альфа-2b, rHSA-IFN альфа-2a (слитый белок рекомбинантного человеческого сывороточного альбумина и интерферона альфа 2a), rHSA-IFN альфа 2b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-(1b, 2a, 2b), пэгинтерферон альфа-2b (Amega), пэгинтерферон альфа-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферон альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN альфа-2b, SFR-9216 и Interapo (Interapa).

Ингибиторы гиалуронидазы

Примеры ингибиторов гиалуронидазы включают астодример.

Ингибиторы поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg)

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

Примеры ингибиторов секреции HBsAg включают BM601.

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

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

Ингибиторы циклофилина

Примеры ингибиторов циклофилина включают CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175 и соединения, раскрытые в US 8513184 (Gilead Sciences), US 20140030221 (Gilead Sciences), US 20130344030 (Gilead Sciences) и US 20130344029 (Gilead Sciences).

Ингибиторы проникновения вируса HBV

Примеры ингибиторов проникновения вируса HBV включают Myrcludex B.

Антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на вирусную мРНК

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

Короткие интерферирующие РНК (киРНК) и днРНКи.

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

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

Модуляторы эндонуклеаз

Примеры модуляторов эндонуклеаз включают PGN-514.

Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы

Примеры ингибиторов рибонуклеотидредуктазы включают тримидокс.

Ингибиторы антигена Е HBV

Примеры ингибиторов антигена Е HBV включают вогонин.

Ингибиторы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК)

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

Агонист рецептора фарнезоида X

Примером агониста рецептора фарнезоида x является EYP-001.

Антитела к HBV

Примеры антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, включают GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN и терапию полностью человеческими моноклональными антителами (против инфекции вируса гепатита В, Humabs BioMed). Примеры антител к HBV, включая моноклональные антитела и поликлональные антитела, включают Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (гипериммунное против гепатита В), Omri-Нер-В, Nabi-НВ, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, иммуноглобулин к гепатиту В (внутривенный, pH4, против инфекции HBV, Shanghai RAAS Blood Products) и Fovepta (BT-088). Полностью человеческие моноклональные антитела, такие как HBC-34.

Антагонисты хемокинов CCR2

Примеры антагонистов хемокина CCR2 включают пропагерманий.

Агонисты тимозина

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

Цитокины

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

Модуляторы нуклеопротеинов

Модуляторы нуклеопротеинов могут представлять собой ингибиторы коровых или капсидных бел-

ков HBV. Примеры модуляторов нуклеопротеинов включают AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, морфотиадин мезилат, JNJ-379, RG-7907, ABI-H0731, ABI-H2158 и DVR-23.

Примеры ингибиторов капсида включают соединения, раскрытые в US 20140275167 (Novira Therapeutics), US 20130251673 (Novira Therapeutics), US 20140343032 (Roche), WO 2014037480 (Roche), US 20130267517 (Roche), WO 2014131847 (Janssen), WO 2014033176 (Janssen), WO 2014033170 (Janssen), WO 2014033167 (Janssen), WO 2015/059212 (Janssen), WO 2015118057 (Janssen), WO 2015011281 (Janssen), WO 2014184365 (Janssen), WO 2014184350 (Janssen), WO 2014161888 (Janssen), WO 2013096744 (Novira), US 20150225355 (Novira), US 20140178337 (Novira), US 20150315159 (Novira), US 20150197533 (Novira), US 20150274652 (Novira), US 20150259324, (Novira), US 20150132258 (Novira), US 9181288 (Novira), WO 2014184350 (Janssen), WO 2013144129 (Roche).

Стимулятора гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой

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

Стимуляторы NOD2

Примеры стимуляторов NOD2 включают SB-9200.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

Примеры ингибиторов PI3K включают иделалисиб, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, бупарлисиб, CDZ-173, CLR-457, пиктилизиб, нератиниб, ригосертиб, ригосертиб натрия, EN-3342, TGR-1202, альпелисиб, дувелисиб, IPI-549, UCB-5857, тазелисиб, XL-765, гедатолисиб, ME-401, VS-5584, копанлисиб, оротат CAI, перифозин, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулисиб, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, пиларалисиб, BAY-1082439, пуквитиниба мезилат, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, сонолисиб, LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, теналисиб, воксталисиб и CLR-1401.

Ингибиторы пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO)

Примеры ингибиторов IDO включают эпакдостат (INCB24360), резминостат (4SC-201), индоксимод, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218 и соединения, раскрытые в US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) и WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).

Ингибиторы PD-1

Примеры ингибиторов PD-1 включают ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110 и mDX-400.

Ингибиторы PD-L1

Примеры ингибиторов PD-L1 включают атезолизумаб, авелумаб, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, durvalumab, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, CX-072 и BMS-936559.

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с соединениями, такими как раскрытые в WO 2018026971, US 20180044329, US 20180044305, US 20180044304, US 20180044303, US 20180044350, US 20180057455, US 20180057486, US 20180045142, WO 20180044963, WO 2018044783, WO 2018009505, WO 20180044329, WO 2017066227, WO 2017087777, US 20170145025, WO 2017079669, WO 2017070089, US 2017107216, WO 2017222976, US 20170262253, WO 2017205464, US 20170320875, WO 2017192961, WO 2017112730, US 20170174679, WO 2017106634, WO 2017202744, WO 2017202275, WO 2017202273, WO 2017202274, WO 2017202276, WO 2017180769, WO 2017118762, WO 2016041511, WO 2016039749, WO 2016142835, WO 2016142852, WO 2016142886, WO 2016142894 и WO 2016142833.

Рекомбинантный тимозин альфа-1

Примеры рекомбинантного тимозина альфа-1 включают NL-004 и ПЭГилированный тимозин альфа-1.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)

Примеры ингибиторов BTK включают ABBV-105, акалабрутиниб (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, дазатиниб, ибрутиниб, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, спебрутиниб, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025 и соединения, раскрытые в US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) и US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Ингибиторы KDM

Примеры ингибиторов KDM5 включают соединения, раскрытые в WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US 20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US 20140371195 (Epitherapeutics) и US 20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US 20140194469 (Quantice), US 20140171432, US 20140213591 (Quantice), US 20160039808 (Quantice), US 20140275084 (Quantice), WO 2014164708 (Quantice).

Примеры ингибиторов KDM1 включают соединения, описанные в US 9186337B2 (Oryzon Genomics) и GSK-2879552, RG-6016, ORY-2001.

Ингибиторы репликации HBV

Примеры ингибиторов репликации вируса гепатита В включают изотиафлудин, IQP-HBV, RM-5038 и Xingantie.

Ингибиторы аргиназы

Примеры ингибиторов аргиназы включают CB-1158, C-201 и резминонат.

Генная терапия и клеточная терапия

Генная терапия рака и клеточная терапия, включая генетическую модификацию для сайленсинга гена; генетические подходы к непосредственному уничтожению раковых клеток; инфузию иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на инфицированные клетки, или активации собственной иммунной системы пациента для уничтожения инфицированных клеток или поиска и уничтожения инфицированных клеток; генетические подходы к модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенной иммунологической реактивности против инфекции.

Редакторы генов

Система редактирования генома выбрана из группы, состоящей из системы CRISPR/Cas9, системы нуклеаз с цинковыми пальцами, системы TALEN, системы хоминг-эндонуклеаз и системы мегануклеаз; например, элиминация кзкДНК посредством направленного расщепления и изменение одного или более вирусных генов вируса гепатита В (HBV). Изменение (например, нокаут и/или нокдаун) гена PreC, C, X, PreSI, PreS2, S, P или SP относится к (1) снижению или устранению экспрессии гена PreC, C, X, PreSI, PreS2, S, P или SP, (2) вмешательству в функцию белка Precore, Core, X-белка, длинного поверхностного белка, среднего поверхностного белка, S-белка (также известного как антиген HBs и HBsAg), белка полимеразы и/или сплайсированного белка гепатит А В (HBe, HBc, HBx, PreSI, PreS2, S, Pol и/или HBSP, или (3) снижению или устранению внутриклеточных, сывороточных и/или внутрипеченочных уровней белков HBe, HBc, HBx, LHBs, MHBs, SHBs, Pol и/или HBSP. Нокдаун одного или более из генов PreC, C, X, PreSI, PreS2, S, P и/или SP осуществляется путем нацеливания на ген(ы) внутри кзкДНК HBV и/или интегрированной ДНК HBV.

CAR-T клеточная терапия

Популяция иммунных эффекторных клеток, сконструированная для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), где CAR содержит домен, связывающий антиген HBV. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4⁺ Т-клетку, CD8⁺ Т-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными.

TCR-T-клеточная терапия

Т-клетки, экспрессирующие HBV-специфические Т-клеточные рецепторы. TCR-T-клетки сконструированы для нацеливания на пептиды, происходящие из HBV, присутствующие на поверхности инфицированных вирусом клеток.

Т-клетки, экспрессирующие TCR, специфичный к поверхностному антигену HBV (HBsAg).

Терапия TCR-T, направленная на лечение HBV, например, LTCCR-H2-1

Комбинированная терапия HBV

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®). В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®). В одном из вариантов осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами и фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

Комбинированная терапия ингибиторами ДНК-полимеразы HBV

В частном варианте осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемая соль применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV. В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей

из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR, лигандов рецептора интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, рекомбинантного IL-7, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, соединений, нацеленных на HBsAg, ингибиторов циклофилина, вакцин HBV, ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, кРНК, агентов для генной терапии на основе мРНК, модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов антигена Е вируса гепатита В, рекомбинантных белков SRA, ингибиторов киназы src, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, ксшРНК, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, производные Fab или TCR-подобные антитела), антагонисты хемокина CCR2, агонисты тимозина, цитокины, модуляторы нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV), стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I подобных рецепторов, стимуляторов NOD2, стимуляторов NOD1, ингибиторов аргиназы, агонистов STING, ингибиторов PI3K, активаторов рецептора лимфотоксина бета, ингибиторов рецептора естественных киллеров 2B4, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, ингибиторов CD160, ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipr4), ингибиторов CD137, ингибиторов члена 1 подсемейства G лектиноподобных рецепторов киллерных клеток, ингибиторов TIM-3, ингибиторов В- и Т-лимфоцитарного аттенуатора, ингибиторов CD305, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов BTK, модуляторов TIGIT, модуляторов CD47, модуляторов SIRP-альфа, модуляторов ICOS, модуляторов CD27, модуляторов CD70, модуляторов OX40, эпигенетических модификаторов, модуляторов NKG2D, модуляторов Tim-4, модуляторов B7-H4, модуляторов B7-H3, модуляторов NKG2A, модуляторов GITR, модуляторов CD160, модуляторов HEVEM, модуляторов CD161, модуляторов Axl, модуляторов Mer, модуляторов Tug, модификаторов или редакторов генов, таких как CRISPR (включая CRISPR Cas9), нуклеазы с цинковыми пальцами или синтетические нуклеазы (TALEN), ингибиторов IAP, миметиков SMAC, ингибиторов KDM5, ингибиторов IDO и ингибиторов репликации вируса гепатита В.

В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV, одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, кРНК, агентов для генной терапии на основе мРНК, ксшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV).

В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2.

В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, кРНК, агентов для генной терапии на основе мРНК, ксшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (ингибиторы коровых или капсидных белков HBV).

Комбинированная лекарственная терапия HBV

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим

агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR, лигандов рецептора интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, рекомбинантного IL-7, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, соединений, нацеленных на HBsAg, ингибиторов циклофилина, вакцин HBV, ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, кРНК, агентов для генной терапии на основе мкРНК, модуляторов эндонуклеазы, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов антигена Е вируса гепатита В, рекомбинантных белков SRA, ингибиторов киназы src, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, ксшПНК, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, производные Fab или TCR-подобные антитела), антагонисты хемокина CCR2, агонисты тимозина, цитокины, модуляторы нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV), стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I подобных рецепторов, стимуляторов NOD2, стимуляторов NOD1, ингибиторов IDO, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов аргиназы, агонистов STING, ингибиторов PI3K, активаторов рецептора лимфотоксина бета, ингибиторов рецептора естественных киллеров 2И4, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, ингибиторов CD160, ингибиторов ipi4, ингибиторов CD137, ингибиторов члена 1 подсемейства G лектиноподобных рецепторов киллерных клеток, ингибиторов TIM-3, ингибиторов B- и T-лимфоцитарного аттенуатора, эпигенетических модификаторов, ингибиторов CD305, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ПЭГ-интерферона ламбда, ингибиторов BTK, модуляторов TIGIT, модуляторов CD47, модуляторов SIRP-альфа, модуляторов ICOS, модуляторов CD27, модуляторов CD70, модуляторов OX40, модуляторов NKG2D, модуляторов Tim-4, модуляторов B7-H4, модуляторов B7-H3, модуляторов NKG2A, модуляторов GITR, модуляторов CD160, модуляторов HEVEM, модуляторов CD161, модуляторов Axl, модуляторов Mer, модуляторов Туго, модификаторов или редакторов генов, таких как CRISPR (включая CRISPR Cas9), нуклеазы с цинковыми пальцами или синтетические нуклеазы (TALEN), ингибиторов IAP, миметиков SMAC, ингибиторов KDM5 и ингибиторов репликации вируса гепатита В.

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из пэгинтерферона альфа-2b (PEG-INTRON®), MUL-TIFERON®, интерферона альфа 1b (HAPGEN®), интерферона альфа-2b (INTRON A®), пегилированного интерферона альфа-2a (PEGASYS®), интерферона альфа-n1 (HUMOFERON®), рибавирина, интерферона бета-1a (AVONEX®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaf-eron, интерферона альфа-2b (AXXO), Alfaferone, интерферона альфа-2b (BioGeneric Pharma), интерферона-альфа 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, интерферона альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), интерферона альфа 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHer, интерферона альфа 2b (Zydus-Cadila), Optireg A, Realfa 2B, Reliferon, интерферона альфа-2b (Amega), интерферона альфа-2b (Virchow), пэгинтерферона альфа-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферона альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, интерлейкина-2 (IL-2, Immunex), рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTE-FEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon и целмолейкина.

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина,

стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2.

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, киПНК, агентов для генной терапии на основе мкПНК, ксшПНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV).

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®); одним, двумя или тремя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, киПНК, агентов для генной терапии на основе мкПНК, ксшПНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV).

В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®); одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2; и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, киПНК, агентов для генной терапии на основе мкПНК, ксшПНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV).

В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®); и одним, двумя или тремя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR7, модуляторов TLR8, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и "антителоподобные" терапевтические белки (такие как DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, производные Fab или TCR-подобные ан-

титела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO, стимуляторов NOD2, ингибиторов проникновения вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов кзкДНК, кпРНК, агентов для генной терапии на основе мкРНК, ксшРНК, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторы коровых или капсидных белков HBV).

В частном варианте осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с соединениями, такими как соединения, раскрытые в публикации заявки на патент США № 2010/0143301 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №2011/0098248 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №2009/0047249 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №8722054 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №2014/0045849 (Janssen), публикации заявки на патент США №2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO 2014/128189 (Janssen), публикации заявки на патент США №2014/0350031 (Janssen), WO 2014/023813 (Janssen), публикации заявки на патент США №2008/0234251 (Array Biopharma), публикации заявки на патент США №2008/0306050 (Array Biopharma), публикации заявки на патент США №2010/0029585 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США №2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США №2012/0082658 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США №2012/0219615 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США №2014/0066432 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США №2014/0088085 (Ventirx Pharma), публикации заявки на патент США №2014/0275167 (Novira Therapeutics), публикации заявки на патент США №2013/0251673 (Novira Therapeutics), патенте США №8513184 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №2014/0030221 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №2013/0344030 (Gilead Sciences), публикации заявки на патент США №2013/0344029 (Gilead Sciences), US 20140275167 (Novira Therapeutics), US 20130251673 (Novira Therapeutics), публикации заявки на патент США №2014/0343032 (Roche), WO 2014037480 (Roche), публикации заявки на патент США №2013/0267517 (Roche), WO 2014131847 (Janssen), WO 2014033176 (Janssen), WO 2014033170 (Janssen), WO 2014033167 (Janssen), WO 2015/059212 (Janssen), WO 2015118057 (Janssen), WO 2015011281 (Janssen), WO 2014184365 (Janssen), WO 2014184350 (Janssen), WO 2014161888 (Janssen), WO 2013096744 (Novira), US 20150225355 (Novira), US 20140178337 (Novira), US 20150315159 (Novira), US 20150197533 (Novira), US 20150274652 (Novira), US 20150259324, (Novira), US 20150132258 (Novira), US 9181288 (Novira), WO 2014184350 (Janssen), WO 2013144129 (Roche), US 20100015178 (Incyte), US 2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO 2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO 2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), публикации заявки на патент США №2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), публикации заявки на патент США №2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), публикации заявки на патент США №2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO 2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US 20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US 20140371195 (Epitherapeutics) и US 20140371214 (Epitherapeutics), US 20160102096 (Epitherapeutics), US 20140194469 (Quantice), US 20140171432, US 20140213591 (Quantice), US 20160039808 (Quantice), US 20140275084 (Quantice), WO 2014164708 (Quantice), US 9186337B2 (Oryzon Genomics), и другие лекарственные средства для лечения вируса гепатита В (HBV) и их комбинации.

В отдельных вариантах осуществления соединение, раскрытое в настоящем документе (например, любое соединение формулы I), может применяться в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами при любой дозировке соединения формулы (I) (например, от 10 мг до 1000 мг соединения).

В отдельных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 5-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В некоторых вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; или 10-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В отдельных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. В отдельных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. Соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы I), может применяться в комбинации с агентами, предложенными в настоящем документе, при любой дозировке соединения (например, от 50 мг до 500 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была приведена конкретно и по отдельности.

В отдельных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 100-400 мг тенофовира дизопроксила фума-

рата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В отдельных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с от 100 мг до 150 мг; от 100 мг до 200 мг; от 100 мг до 250 мг; от 100 мг до 300 мг; от 100 мг до 350 мг; от 150 мг до 200 мг; от 150 мг до 250 мг; от 150 мг до 300 мг; от 150 мг до 350 мг; от 150 мг до 400 мг; от 200 мг до 250 мг; от 200 мг до 300 мг; от 200 мг до 350 мг; от 200 мг до 400 мг; от 250 мг до 350 мг; от 250 мг до 400 мг; от 350 мг до 400 или от 300 мг до 400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В отдельных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В отдельных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с 250 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. В отдельных вариантах осуществления раскрытое в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации со 150 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы I), может применяться в комбинации с агентами, предложенными в настоящем документе, при любой дозировке соединения (например, от 50 мг до 500 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была приведена конкретно и по отдельности.

В одном из вариантов осуществления предложен набор, содержащий соединение, раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, четырьмя, одним или двумя, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами.

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

Синтез

Соединения согласно изобретению могут быть получены с использованием способов, раскрытых в настоящем документе, и их стандартных модификаций, которые будут очевидны из настоящего описания и способов, хорошо известных в данной области техники. В дополнение к изложенным в настоящем документе рекомендациям могут быть использованы общепринятые и хорошо известные методы синтеза. Синтез типичных соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, например, соединений, имеющих структуры, описанные одной или более формулами (I), или других формул или соединений, раскрытых в настоящем документе, может быть осуществлен, как описано в приведенных ниже примерах.

Общая схема синтеза

Типичные варианты осуществления соединений в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы с использованием общих схем реакций и/или примеров, описанных ниже. Из приведенного в настоящем документе описания будет очевидно, что общие схемы могут быть изменены путем замены исходных веществ другими веществами, имеющими схожие структуры, с получением продуктов, которые отличаются соответствующим образом. Далее следуют описания синтезов, в которых приведено множество примеров того, как исходные вещества могут варьироваться для получения соответствующих продуктов. Исходные вещества обычно получают из коммерчески доступных источников или синтезируют с использованием опубликованных методов синтеза соединений, которые являются вариантами осуществления настоящего изобретения, где каждую замещающую группу определяют путем изучения структуры соединения, которое необходимо синтезировать. Идентификация конечного продукта обычно позволяет очевидным образом идентифицировать необходимые исходные вещества с помощью простого процесса проверки с учетом приведенных в настоящем документе примеров. Обозначения групп (например, R^1 , R^a , R^b), используемые в схемах реакций в настоящем документе, приведены только с целью иллюстрации, и, если не указано иное, не обязательно совпадают по названию или функции с обозначениями, используемыми в других источниках для описания соединений формулы (I) или их аспектов или фрагментов.

Параметры реакции синтеза

Соединение согласно изобретению можно получить из легкодоступных исходных веществ, используя, например, следующие общие методы и способы. Ясно, что в тех случаях, когда указаны типичные или предпочтительные условия осуществления способа (т.е. температура реакции, время, мольные соотношения реагентов, растворители, давление и т.д.), то также могут быть использованы другие условия осуществления способа, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью стандартных процедур оптимизации.

Кроме того, как будет очевидно специалистам в данной области техники, для предотвращения нежелательных реакций некоторых функциональных групп могут быть необходимы общепринятые защит-

ные группы. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты с определенных функциональных групп хорошо известны в данной области техники. Например, многие защитные группы описаны в книге T.W. Greene and G.M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York, и источниках, цитируемых в ней.

Кроме того, соединения согласно изобретению могут содержать один или более хиральных центров. Соответственно, при необходимости такие соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, т.е. в виде индивидуальных энантиомеров или диастереомеров, или в виде смесей, обогащенных стереоизомерами. Все такие стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем данного изобретения, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные смеси) могут быть получены с использованием, например, оптически активных исходных веществ или стереоселективных реагентов, хорошо известных в данной области техники. В качестве альтернативы, рацемические смеси таких соединений могут быть разделены с использованием, например, хиральной колоночной хроматографии, хиральных разделяющих агентов и т.п.

Исходные вещества для следующих реакций представляют собой общеизвестные соединения или могут быть получены посредством известных способов или их очевидных модификаций. Например, многие из исходных веществ доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (Милуоки, Висконсин, США). Другие могут быть получены посредством процедур или их очевидных модификаций, описанных в стандартных справочных текстах, таких как *Reagents for Organic Synthesis*, Fieser and Fieser, т. 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), *Chemistry of Carbon Compounds*, Rodd, т. 1-5, и *Supplemental* (Elsevier Science Publishers, 1989) *organic Reactions*, т. 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), *Advanced Organic Chemistry*, March (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), и *Comprehensive Organic Transformations*, Larock (VCH Publishers Inc., 1989).

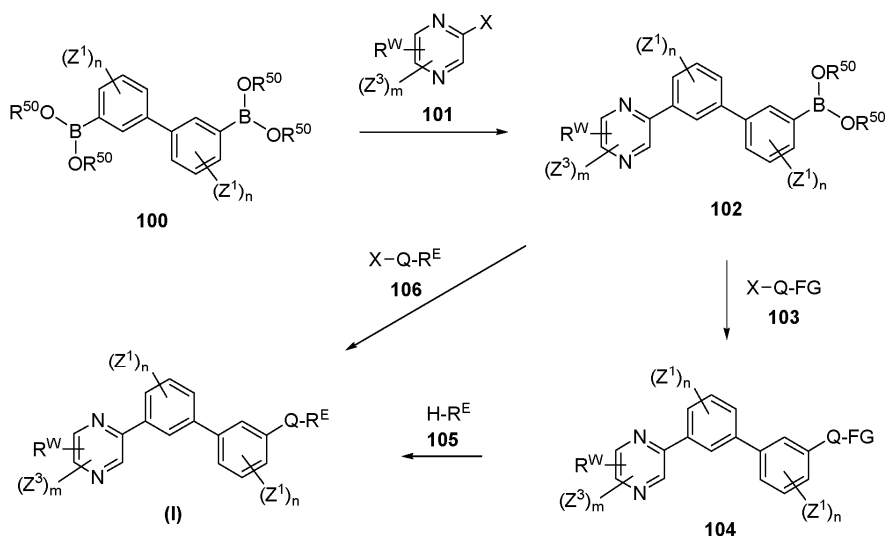
Термины "растворитель", "инертный органический растворитель" или "инертный растворитель" относятся к растворителю, инертному в условиях реакции, описываемой вместе с ними (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран ("THF"), диметилформамид ("DMF"), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и тому подобное). Если не указано иное, растворители, используемые в реакциях согласно настоящему изобретению, представляют собой инертные органические растворители, и реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно азота.

Термин "в достаточном количестве (q.s.)" означает добавление количества, достаточного для достижения заявленной функции, например, для доведения раствора до желаемого объема (т.е. 100%).

Предложенные в настоящем документе соединения могут быть синтезированы согласно общим схемам, приведенным ниже. Следует понимать, что каждое из соединений, показанное на приведенных ниже схемах, может иметь защитные группы на любой стадии, если это необходимо. Стандартные защитные группы хорошо известны специалисту в данной области техники.

На схеме 1 показаны иллюстративные пути синтеза соединений формулы (I). На схеме 1 Q, R^E, R^W, Z¹, Z³, n, m являются такими, как определено в настоящем документе, каждый R⁵⁰ независимо представляет собой C₁₋₆-алкил, или два R⁵⁰ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, X представляет собой галоген, и каждый FG независимо представляет собой функциональную группу, способную образовывать ковалентную связь с соединением 105.

Схема 1.

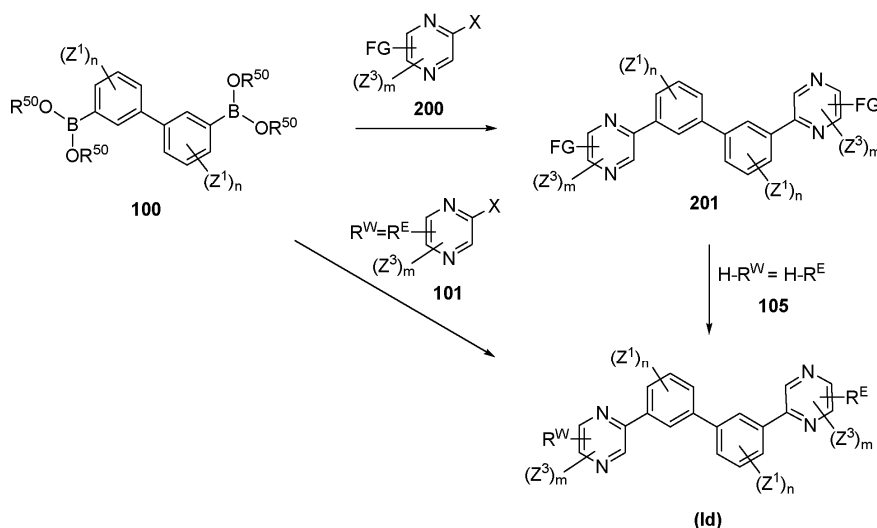


На схеме 1 соединение 100 вступает в реакцию сочетания с соединением 101 в стандартных условиях реакции сочетания, катализируемой металлом (например, с использованием палладиевого (0) катализатора) в подходящем растворителе (например, DMF) в инертной атмосфере с получением соединения

102. Соединения формулы (I) затем получают приведением соединения 102 в контакт с соответствующим образом замещенным соединением 106 в стандартных условиях реакции сочетания, катализируемой металлом. В качестве альтернативы, соединение 102 приводят в контакт с соединением 103 в стандартных условиях реакции сочетания, катализируемой металлом, с получением соединения 104. Затем соединение 104 подвергают взаимодействию с соединением 105 в условиях, подходящих для получения соединений формулы (I). Примеры условий включают, не ограничиваясь перечисленным, восстановительное аминирование (FG представляет собой альдегид, а соединение 105 содержит первичный или вторичный амин).

Симметричные соединения, предложенные в настоящем документе, такие как соединения формулы (Id), могут быть синтезированы согласно схеме 2 ниже. На схеме 2 Q, R^E, R^W, Z¹, Z², n, m являются такими, как определено в настоящем документе, каждый R⁵⁰ независимо представляет собой C₁₋₆алкил или два R⁵⁰ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют кольцо, X представляет собой галоген, и FG представляет собой функциональную группу, способную образовывать ковалентную связь с соединением 105.

Схема 2.



На схеме 2 симметричные соединения формулы (Id) могут быть получены реакцией сочетания соединения 100 по меньшей мере с двукратным избытком соответствующим образом замещенного соединения 101 в стандартных условиях реакции сочетания, катализируемой металлом (например, с использованием палладиевого (0) катализатора) в подходящем растворителе (например, DMF) в инертной атмосфере. В качестве альтернативы, соединение 100 приводят в контакт с соединением 200 в стандартных условиях реакции сочетания, катализируемой металлом, с получением соединения 201. Затем соединение 201 подвергают взаимодействию с соединением 105 в условиях, подходящих для получения соединений формулы (Id). Примеры условий включают, не ограничиваясь перечисленным, восстановительное аминирование (FG представляет собой альдегид, а соединение 105 содержит первичный или вторичный амин).

Подходящим образом замещенные соединения 100, 101, 103, 106 и 105 для применения в способах, предложенных в настоящем документе, могут быть приобретены из коммерческих источников или синтезированы известными способами. При необходимости может быть проведено разделение изомеров формулы (I) с использованием стандартных условий хирального разделения/разрешения (например, хроматографии, кристаллизации и т.д.).

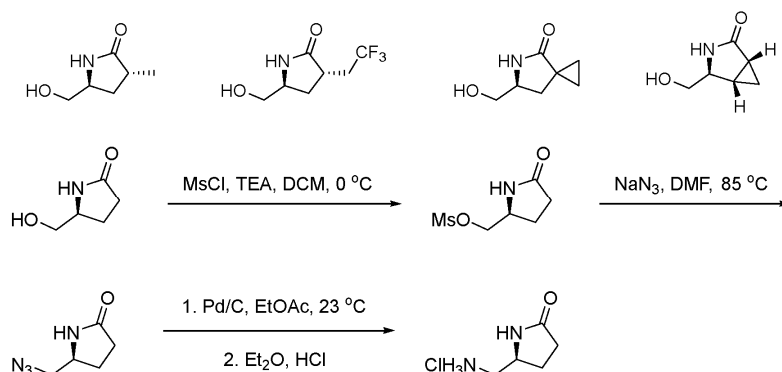
Примеры

Соединения были названы с использованием номенклатуры ИЮПАК или с использованием ChemBioDraw Ultra версии 14.0. Структуры визуализированы с помощью ChemBioDraw.

В случаях, где получение исходных веществ конкретно не описано, соединения известны или могут быть получены аналогично способам, известным в данной области техники или раскрытым в примерах. Специалисту в данной области техники ясно, что описанные в настоящем документе методики синтеза являются лишь иллюстративными способами получения соединений, описанных в настоящем документе, и что можно использовать другие известные методы и варианты способов, описанных в настоящем документе. Способы или особенности, описанные в различных примерах, могут быть объединены или адаптированы различными способами для обеспечения дополнительных способов получения соединений, описанных в настоящем документе.

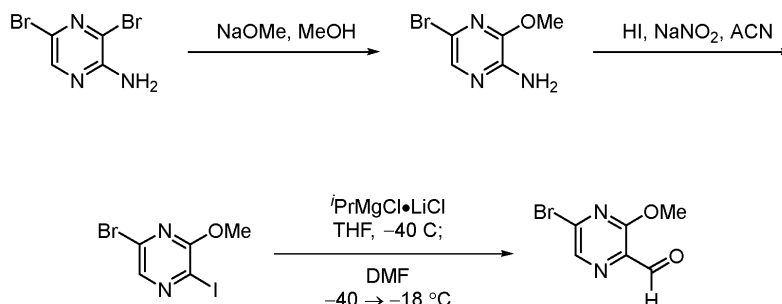
Иллюстративные методы выбора промежуточных продуктов

Промежуточные соединения лактамов:



К соответствующему спирту (см. выше), который может быть получен, как описано в международной заявке WO 2015/150995, добавляли триэтиламин (2,0 экв.) и дихлорметан (0,1 М) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли мезилхлорид (1,1 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, после чего останавливали реакцию добавлением воды. Органический слой отделяли и однократно промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле. Мезилат растворяли в диметилформамиде (0,5 М) при комнатной температуре и добавляли азид натрия (5,0 экв.). Смесь нагревали до 85 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, после чего однократно промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Азид использовали без дополнительной очистки. В высушенный в сушильном шкафу сосуд на 40 мл добавляли азид в этилацетате при комнатной температуре. Сосуд продували азотом и добавляли палладий на угле (10 мол.%). Затем сосуд продували водородом. После перемешивания в течение 4 часов содержимое фильтровали через целит и упаривали. Неочищенный амин растворяли в простом эфире и осаждали добавлением 1,0 экв. HCl в диоксане. Твердую соль HCl выделяли путем фильтрации.

Промежуточное соединение пиразина:



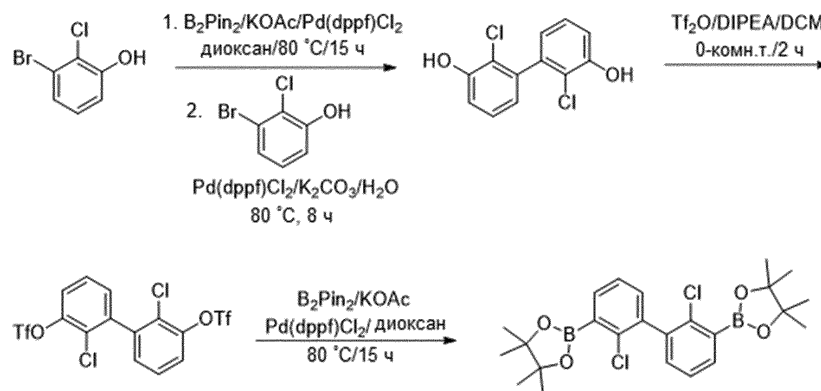
30% раствор NaOMe в MeOH (168 мл, 896 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 3,5-дибромпиразин-2-амин (200 г, 791 ммоль) в сухом MeOH (900 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 3 часов. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и упаривали до 1/3 объема. Полученную смесь затем разделяли между дихлорметаном (DCM) и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Слои разделяли, и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные водные части экстрагировали DCM. Объединенные органические части промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали с получением 5-бром-3-метоксипиразин-2-амин. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

Смесь 5-бром-3-метоксипиразин-2-амин (20 г, 98 ммоль), 55% водного HI (55%, 200 мл, 1462 ммоль) и ацетонитрила (200 мл) в воде (300 мл) перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч и по каплям добавляли раствор нитрита натрия (120 г, 1740 ммоль) в H₂O (200 мл). Реакционную смесь нагревали до 23 °С, а затем перемешивали в течение 20 ч при 50 °С. После охлаждения раствор выливали в 20% водный раствор NaOH и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным метабисульфитом натрия (200 мл) и солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (CH₂Cl₂/гексаны=1:1) с получением желаемого продукта 5-бром-2-иод-3-метоксипиразина. ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

Раствор комплекса изопропилмагния хлорида и хлорида лития (1,3 М в тетрагидрофуране, 59,22 мл, 75,6 ммоль) добавляли через шприц в течение 5 мин к перемешиваемому раствору 5-бром-2-иод-3-метоксипиразина (21 г, 66,69 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (147 мл) в атмосфере сухого азота при -40 °С. Через 25 мин добавляли через шприц безводный N,N-диметилформамид (15,54 мл,

200,34 ммоль) в течение 2 мин, и полученной смеси давали нагреться до -18°C в течение 25 мин. Медленно добавляли водный раствор лимонной кислоты (5% мас./об., 200 мл), и полученную гетерогенную смесь интенсивно перемешивали и нагревали до комнатной температуры. Через 10 мин добавляли этилацетат (450 мл). Органический слой промывали водой (2×300 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетата в гексанах) с получением 5-бром-3-метоксипиразин-2-карбальдегида. ^1H ЯМР: (400 МГц, CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 4,14 (s, 3H).

2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан):



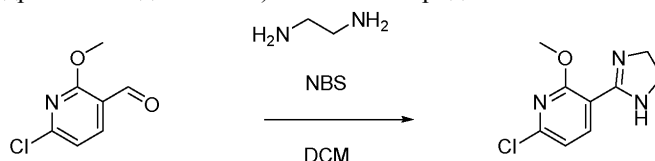
Смесь 3-бром-2-хлорфенола (73,5 г, 0,355 моль, 1,0 экв.), B_2Pin_2 (98 г, 0,391 моль, 1,1 экв.), KOAc (96,7 г, 0,987 моль, 2,78 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (25,97 г, 35,5 ммоль, 0,1 экв.) суспендировали в диоксане (1,2 л), перемешивали при 80°C в течение 15 ч при положительном давлении азота. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. Фильтровальный осадок промывали диоксаном (500 мл). Фильтраты объединяли.

К полученному выше фильтрату добавляли 3-бром-2-хлорфенол (73,5 г, 0,355 моль, 1,0 экв.), K_2CO_3 (122 г, 0,888 моль, 2,5 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (8,8 г, 10,65 ммоль, 0,03 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч при положительном давлении азота. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. Фильтровальный осадок промывали диоксаном (500 мл). Фильтрат объединяли и упаривали. Остаток растворяли в этилацетате (2 л). Раствор промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA=5:1) с получением 2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диола.

К раствору 2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диола (63,8 г, 0,251 моль, 1,0 экв.) и DIPEA (121,5 г, 0,944 моль, 3,76 экв.) в DCM (2 л) при 0°C медленно по каплям добавляли TiF_4 (166 г, 0,590 моль, 2,35 экв.). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. pH реакционного раствора был больше 7. Добавляли воду (2 л). Слои разделяли, и органическую фазу промывали водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента PE/DCM/EtOAc (1:1:0 - 1:1:0,2), с получением 2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил бис(трифторметансульфоната).

Смесь 2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил бис(трифторметансульфоната) (150 г, 0,289 моль, 1,0 экв.), Bin_2Pin_2 (180 г, 0,722 моль, 2,5 экв.), KOAc (113 г, 1,156 моль, 4,0 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (31,72 г, 0,0434 моль, 0,15 экв.) в диоксане (1,5 л) перемешивали при 80°C в течение 15 ч при положительном давлении азота. Полученную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли DCM (1,5 л) и перемешивали смесь в течение 15 мин при комнатной температуре. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок DCM (500 мл). Фильтраты объединяли и упаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA, 10:1 - 5:1) с получением 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.63 (d, $J=6,7$ Hz, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 1.34 (s, 24H).

6-хлор-3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-метоксипиридин:



К раствору альдегида (3,5 г, 20,4 ммоль) в 60 мл DCM при 0°C по каплям добавляли этилендиамин (1,50 мл, 22,44 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли N-бромсукцинимид (3,99 г, 22,44 ммоль) одной порцией, и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч с постепенным нагреванием до температуры окружающей среды. Реакционную смесь обрабатывали DCM и интенсивно перемешивали с насыщенным раствором тиосульфата натрия и карбоната натрия в соот-

ношении 1:1 в течение 15 мин. Затем органический слой сушили MgSO_4 , фильтровали и упаривали с получением 6-хлор-3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-метоксипиридина.

Общие методы восстановительного аминирования

Метод А - восстановительное аминирование DMF/TEA; $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

Альдегид (1 экв.) суспендировали в DMF (0,025 М), и добавляли к ним (3S)-4-амино-3-гидроксипутановую кислоту (6 экв.) с последующим добавлением триэтиламина (6 экв.), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 90 мин. К ним добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6 экв.) и перемешивали реакционную смесь еще 4 ч. В этот момент к реакционной смеси медленно по каплям добавляли TFA, пока раствор не стал прозрачным. Реакционную смесь разбавляли 2 мл воды, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде соли бис-TFA.

Метод В - восстановительное аминирование посредством DMF / водного NaOH; $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

Раствор альдегида (1 экв.) в DMF (0,014 М) добавляли к раствору (S)-4-амино-3-гидроксипутановой кислоты в 1 н. NaOH (10 экв.). Через 2 ч добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10 экв.). Через 30 мин реакция была завершена, и была добавлена TFA. Твердые вещества удаляли фильтрацией и промывали MeOH. Органическую фазу удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде соли бис-TFA.

Метод С - восстановительное аминирование посредством DMF / AcOH; NaCNBH_3 + $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

К перемешиваемой смеси альдегида (1 экв.) и (S)-3-аминобутановой кислоты (15 экв.) в смеси DMF/AcOH (0,02 М) в соотношении 6:1 при комнатной температуре последовательно добавляли цианоборгидрид натрия (9 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (9 экв.). Через 15 мин добавляли трифторуксусную кислоту до тех пор, пока раствор не стал прозрачным. Полученную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде соли бис-TFA.

Метод D - восстановительное аминирование посредством DMSO / AcOH; $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

К перемешиваемой смеси альдегида (1 экв.) и (1R,2R)-2-аминоциклопентан-1-карбоновой кислоты (15 экв.) в смеси DMSO/AcOH (0,008 М) в соотношении 5:1 при комнатной температуре добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9 экв.). Через 1 час добавляли TFA до тех пор, пока раствор не стал прозрачным. Полученную однородную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде соли бис-TFA.

Метод Е - восстановительное аминирование посредством MeOH/AcOH; 2-метилпиридинборана

Альдегид А (1 экв.) суспендировали в смеси MeOH/AcOH (0,01 М) в соотношении 10:1 и добавляли к ней (3S)-4-амино-3-гидроксимасляную кислоту (3 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 1 часа. К этому раствору добавляли 2-метилпиридинборан (3 экв.) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь еще 2 часа. В этот момент к реакционной смеси по каплям добавляли TFA, пока раствор не стал прозрачным. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде соли бис-TFA.

Метод F - восстановительное аминирование посредством DMF/MeOH/AcOH; 2-метилпиридинборана

Альдегид (1 экв.) суспендировали в смеси DMF/MeOH/AcOH (0,01 М) в соотношении 6:3:1 и добавляли к ней (3S)-4-амино-3-гидроксимасляную кислоту (10 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 1 часа. К этому раствору добавляли 2-метилпиридинборан (10 экв.) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь еще 2 часа. В этот момент к реакционной смеси по каплям добавляли TFA, пока раствор не стал прозрачным. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде соли бис-TFA.

Метод G - восстановительное аминирование посредством DCM / EtOH / KOH; $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$

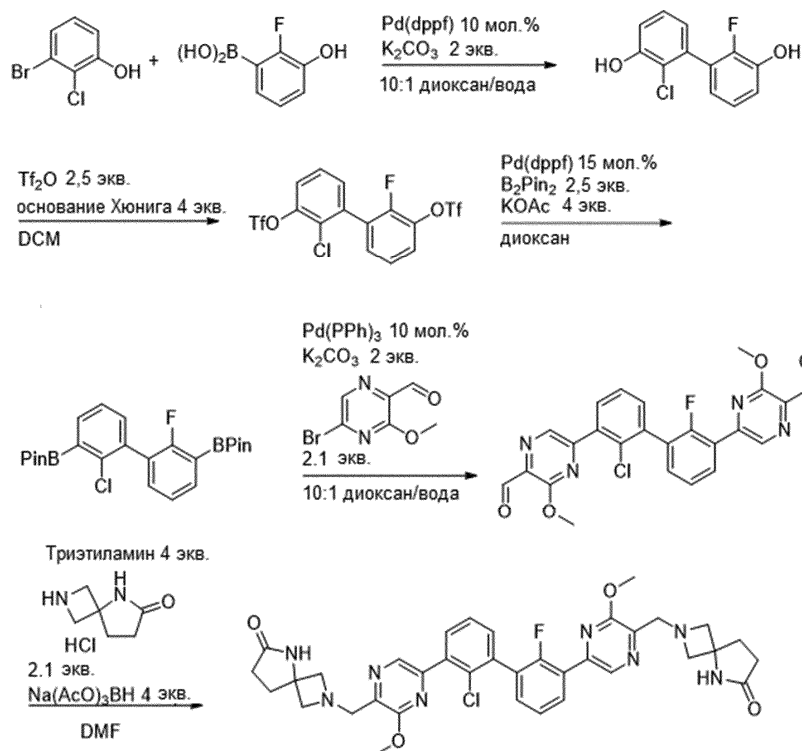
К альдегиду в DCM (0,05 М) добавляли предварительно обработанный ультразвуком 0,1 М раствор KOH (10 экв.) и (3S)-4-амино-3-гидроксипутановую кислоту (10 экв.) в EtOH. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре перед добавлением $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (10 экв.) и AcOH (10 экв.). Мутную реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 1 минуты и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию останавливали добавлением 1 М HCl до тех пор, пока раствор не стал прозрачным. Раствор упаривали под вакуумом, разбавляли смесью MeCN/ H_2O /DMF (1:1:1), и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения после лиофилизации в виде соли бис-TFA.

Метод H - восстановительное аминирование посредством DCM / DMF / DIPEA; $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$

Диальдегид 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(метилена))бис(окси))бис(5-хлор-2-метоксиникотинальдегид) (50 мг, 1 экв.) помещали в сосуд и растворяли в DCM (1,5 мл). (2S,4R)-4-гидроксиперидин-2-карбоновую кислоту (125 мг, 10 экв.) растворяли в смеси DMF (3 мл) и DIPEA

(0,15 мл, 10 эквив.) в другом сосуде. Эти два раствора смешивали и обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут, после чего оставляли перемешиваться в течение 1 часа при комнатной температуре. К хорошо перемешанной смеси за один раз добавляли $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ и обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, чтобы все компоненты растворились, и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционный раствор упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли смесью $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/(2:1, \text{ с } 0,1\% \text{ TFA})$, твердые вещества удаляли фильтрацией и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде) с получением конечного соединения в виде соли бис-TFA.

Метод 1.



В реакционный сосуд на 40 мл, снабженный мешалкой, загружали арилбороновую кислоту (16 ммоль), арилбромид (16 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})$ (0,8 ммоль) и карбонат калия (32 ммоль). Затем через шприц добавляли 1,4-диоксан DriSolv (27 мл) и дистиллированную воду (3 мл), и смесь дегазировали путем барботирования аргоном в течение 5 минут при перемешивании. Затем реакционный сосуд закрывали крышкой с диафрагмой и нагревали реакционную смесь до 85°C с помощью термостата, за ходом реакции наблюдали с помощью ЖХ/МС. После полного расходования исходного вещества добавляли насыщенный раствор NaCl в воде и реакционную смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органические слои собирали, летучие вещества удаляли и неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Желаемый продукт элюировали при $\sim 27\% \text{ EtOAc/гексанов}$.

В круглодонную колбу на 100 мл, снабженную мешалкой, загружали ариловый спирт (10,37 ммоль), N,N -диизопропилэтиламин (41 ммоль), дихлорметан (100 мл), помещали в атмосферу аргона и охлаждали до 0°C на бане с ледяной водой. При перемешивании через шприц по каплям добавляли трифлатный ангидрид (26 ммоль) и оставляли перемешиваться на 1 час. Затем реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические слои собирали, летучие вещества удаляли и неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Желаемый продукт элюировали при $\sim 14\% \text{ EtOAc/гексанов}$.

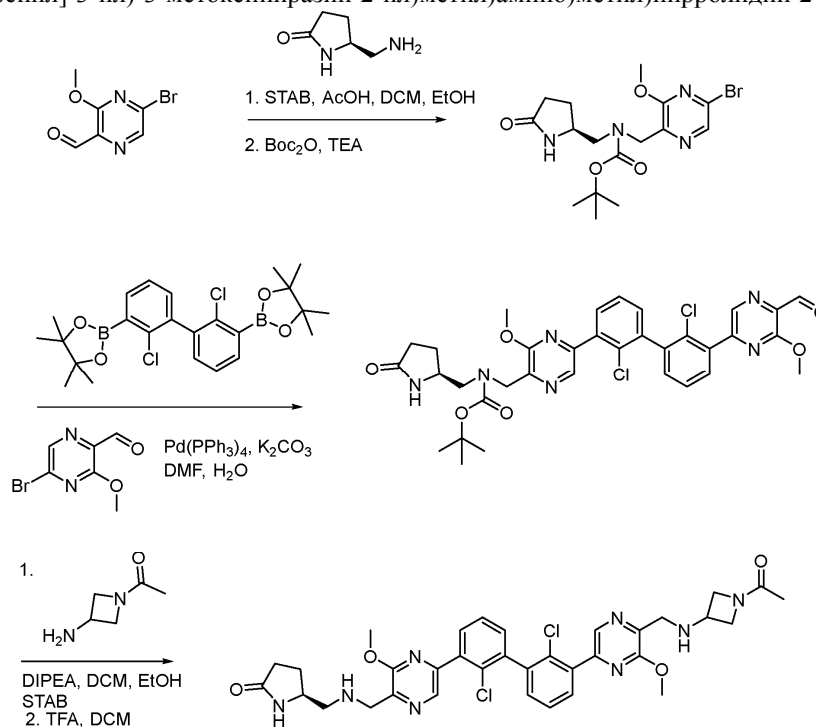
В сосуд с закручивающейся крышкой на 40 мл, снабженный мешалкой, загружали арилтрифлат (6,87 ммоль), бис(пинаколато)дифторборон (17,17 ммоль), ацетат калия (27,46 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})$ (1,03 ммоль). Затем через шприц добавляли 1,4-диоксан DriSolv (27 мл), и смесь дегазировали путем барботирования аргоном в течение 5 мин при перемешивании. Затем сосуд герметично закрывали и нагревали смесь до 85°C в течение 5 ч. Реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора NaCl в воде и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические слои собирали, летучие вещества удаляли и неочищенную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

В реакционный сосуд на 40 мл, снабженный мешалкой, загружали арилбромид (0,97 ммоль), арил-Bpin (0,46 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23 мкмоль) и карбонат калия (1 ммоль). Затем через шприц добавляли 1,4-диоксан DriSolv (3,6 мл) и дистиллированную воду (0,9 мл), и смесь дегазировали путем барботирования аргоном в течение 5 мин при перемешивании. Затем реакционный сосуд закрывали крышкой с диафрагмой и нагревали реакционную смесь до 85°C с помощью термостата, после чего за ходом реакции на-

блюдали с помощью ЖХ/МС. После полного расходования исходного вещества реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора NaCl в воде и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические слои собирали, удаляли летучие вещества и выделяли продукт путем перекристаллизации из диэтилового эфира.

В реакционный сосуд на 20 мл, снабженный мешалкой, загружали диальдегид (0,14 ммоль), соль амина (0,5 ммоль), триметиламин (0,57 ммоль) и диметилформамид (1,4 мл) и оставляли перемешиваться в течение 0,5 ч. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,57 ммоль) и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение ночи. На следующий день реакцию останавливали добавлением трифторуксусной кислоты (0,65 ммоль), фильтровали, разбавляли раствором DMF/вода в соотношении 1:4 и очищали с помощью ВЭЖХ. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,70 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,68 - 7,44 (m, 4H), 4,82 - 4,03 (m, 16H), 2,58 (d, $J=8,2$ Hz, 4H), 2,46 (d, $J=8,0$ Hz, 4H), ES/MS m/z : 699,200 M+1.

Метод 2: (S)-5-(((5-(3'-(5-(((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)метил)-6-метоксипиразин-2-ил)-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-он.



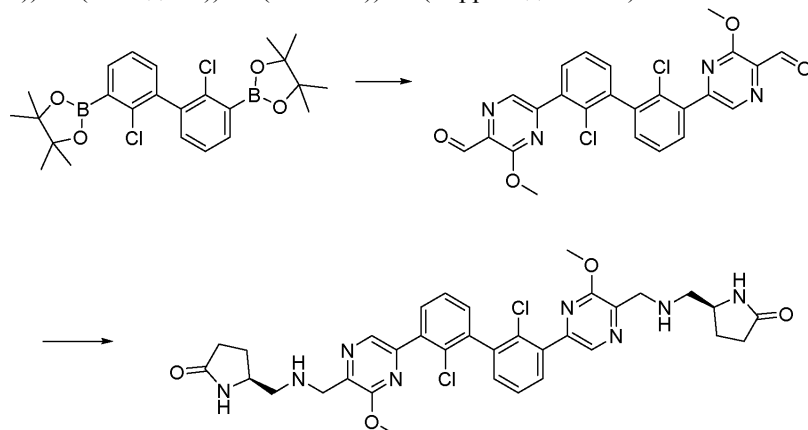
Раствор (S)-5-(аминометил)пирролидин-2-она (3,29 г, 2,8 ммоль) и 5-бром-3-метоксипиразин-2-карбальдегида (5,0 г, 2,3 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) перемешивали в течение 90 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,59 г, 3,1 ммоль), уксусную кислоту (1,78 мл, 3,1 ммоль) и диметилформамид (10 мл). Через 16 часов добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (7,54 г, 3,5 ммоль) и триметиламин (8,42 мл, 6,0 ммоль). Через 2 часа реакционную смесь разделяли между водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×75 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×25 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-20% метанол/дихлорметан). Фракции, содержащие продукт, объединяли и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением трет-бутил-(S)-((5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамата.

Смесь 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана) (2,29 г, 4,8 ммоль), трет-бутил-(S)-((5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамата (2,00 г, 4,8 ммоль), 5-бром-3-метоксипиразин-2-карбальдегида (1,05 г, 4,8 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (1,1 г, 0,96 ммоль), карбоната калия (2,00 г, 14,4 ммоль) в диметилформамиде (40 мл) и воду (6 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Смесь разделяли между водой (50 мл) и этилацетатом (200 мл). Органическую фазу промывали 5% хлоридом лития (2×50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0-20% метанол/дихлорметан). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и удаляли растворитель при пониженном давлении с получением трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамата.

Раствор трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамата (10 мг, 0,014 ммоль), 1-(3-

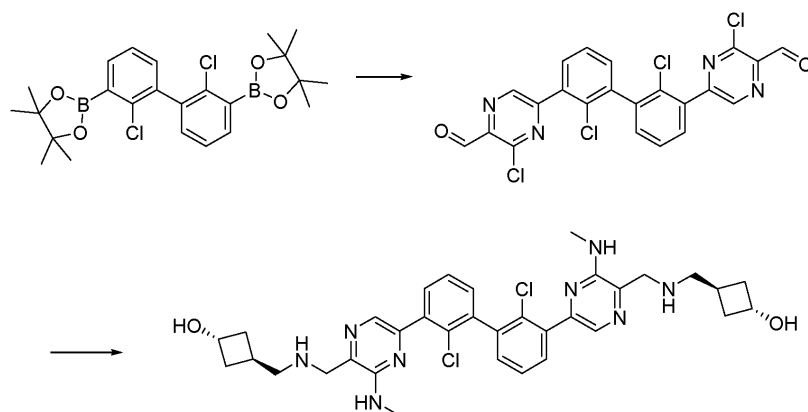
аминоазетидин-1-ил)этан-1-она гидрохлорида (6,6 мг, 0,058 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (12,6 мкл, 0,072 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и этаноле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли тирацетоксиборгидрид натрия (30,6 мг, 0,144 ммоль) и уксусную кислоту (1 капля). Через 30 мин растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Через 15 минут растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл), воде (0,75 мл). Раствор подвергали препаративной ВЭЖХ (элюент - 0,1% трифторуксусной кислоты в воде / 0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле с градиентом 20-100%). Чистые фракции объединяли и подвергали лиофилизации с получением (S)-5-((((5-(3'-(5-(((1-ацетилазетидин-3-ил)амино)метил)-6-метоксипиразин-2-ил)-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-она.

Метод 3: ((5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил))бис(метилен))бис(азанедиил))бис(метилен))бис(пирролидин-2-он).



Энергично перемешиваемую смесь 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолана) (3,50 г, 7,37 ммоль), 5-бром-3-метоксипиразин-2-карбальдегида (3,52 г, 16,2 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (596 мг, 0,516 ммоль), карбоната калия (5,09 г, 36,8 ммоль), воды (5,0 мл) и 1,4-диоксана (24 мл) нагревали до 100°C. Через 40 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (125 мл), и органический слой промывали смесью воды и солевого раствора (1:1 об.:об., 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетата в гексанах) с получением 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-2-карбальдегида), загрязненного пинаколом. Добавляли дихлорметан (50 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре. Добавляли (S)-5-(аминометил)пирролидин-2-он (2,52 г, 22,1 ммоль). Через 15 мин через шприц добавляли уксусную кислоту (1,05 мл, 18,4 ммоль). Через 1 мин добавляли тирацетоксиборгидрид натрия (7,81 г, 36,9 ммоль). Через 75 мин добавляли водный раствор гидроксида натрия (2 М, 63 мл) и полученную двухфазную смесь интенсивно перемешивали. Через 10 минут добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (40 мл). Через 5 мин последовательно добавляли воду (80 мл) и дихлорметан (40 мл). Полученную двухфазную смесь перемешивали и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×125 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% метанола в дихлорметане) с получением ((5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил))бис(метилен))бис(азанедиил))бис(метилен))бис(пирролидин-2-она). Последовательно добавляли ацетонитрил (15 мл) и метанол (15 мл) для растворения геля. Добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл) и полученную смесь энергично перемешивали. Через 1 мин полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1 об.:об., 30 мл) с получением ((5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(метилен))бис(пирролидин-2-она)бис(2,2,2-трифторацетата). Часть этого вещества (2,1 г) растворяли в 10% ацетонитриле в воде (15 мл) и дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением ((5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(метилен))бис(пирролидин-2-она)бис(2,2,2-трифторацетата). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (s, 2H), 7,72 (dd, J=7,6, 1,7 Hz, 2H), 7,58 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,48 (dd, J=7,6, 1,7 Hz, 2H), 4,58 - 4,47 (m, 4H), 4,18 - 4,07 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,42 - 3,27 (m, 4H), 2,54 - 2,25 (m, 6H), 2,08 - 1,83 (m, 2H); LRMS (ESI-TOF) рассчитано для C₃₄H₃₆Cl₂N₈O₄ [M+H]⁺: 691,2; найдено 691,3.

Метод 4: (1R,1'R,3R,3'R)-3,3'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-(метиламино)пиразин-5,2-диил))бис(метилен))бис(азандиил))бис(метилен))бис(циклобутан-1-ол).

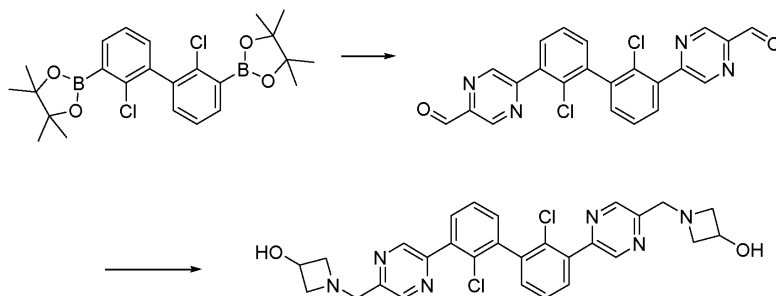


Энергично перемешиваемую смесь 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана) (750 мг, 1,58 ммоль), 3,5-дихлорпиразин-2-карбальдегид (3,52 г, 16,2 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорида (92 мг, 0,13 ммоль), карбоната цезия (3,09 г, 9,47 ммоль), воды (1,8 мл) и 1,4-диоксана (11 мл) нагревали до 100°C.

Через 60 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-70% этилацетата в гексанах) с получением 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-хлорпиразин-2-карбальдегида).

Перемешиваемую смесь 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-хлорпиразин-2-карбальдегида) (55,0 мг, 0,019 ммоль) и раствор метиламина (2,0 М в тетрагидрофуране, 6,0 мл, 12 ммоль) нагревали до 70°C. Через 60 минут последовательно добавляли уксусную кислоту (0,5 мл) и воду (2,0 мл). Через 30 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (15 мл), и промывали органический слой водой (2×15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и уксусной кислоте (0,15 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Последовательно добавляли гидрохлорид (1*r*,3*r*)-3-(аминометил)циклобутан-1-ола (41,8 мг, 0,304 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (79,4 мкл, 0,456 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (64,4 мг, 0,304 ммоль) и нагревали полученную смесь до 57°C. Через 60 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением (1*r*,1'*r*,3*r*,3'*r*)-3,3'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-(метиламино)пиразин-5,2-диил))бис(метилена)бис(азандиил))бис(метилена)бис(циклобутан-1-ола).

Метод 5: 1,1'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(пиразин-5,2-диил))бис(метилена)бис(азетидин-3-ол).

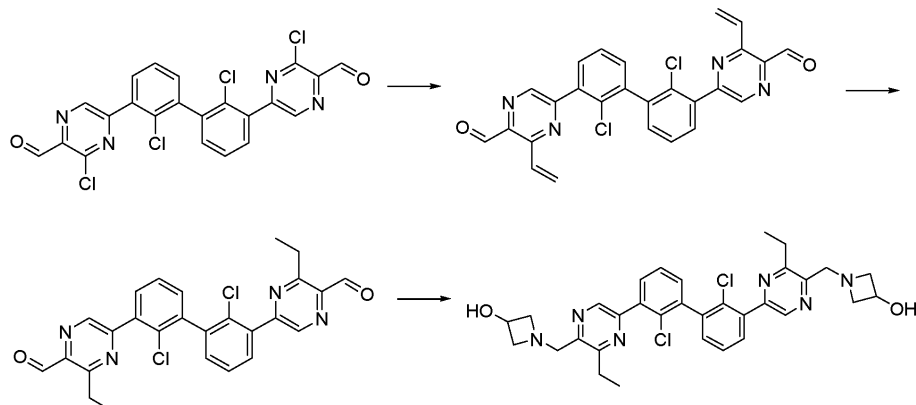


Энергично перемешиваемую смесь 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана) (150 мг, 0,316 ммоль), 5-хлорпиразин-2-карбальдегида (135 мг, 0,947 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (26 мг, 0,022 ммоль), карбоната калия (218 мг, 1,58 ммоль), воды (5 мл) и 1,4-диоксана (24 мл) нагревали до 100°C. Через 60 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-70% этилацетата в гексанах) с получением 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(пиразин-2-карбальдегида).

Триацетоксиборгидрид натрия (82,8 мг, 0,391 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(пиразин-2-карбальдегида) (17 мг, 0,039 ммоль), 3-гидроксиазетидина гидрохлорида (42,8 мг, 0,391 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (102 мкл, 0,586 ммоль), уксусной кислоты (0,15 мл) и диметилсульфоксида (1,5 мл) при 57°C. Через 60 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением 1,1'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(пиразин-5,2-диил))бис(метилена)бис(азетидин-3-ола).

Метод 6: 1,1'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-этилпиразин-5,2-диил))бис(метилена)бис(азе-

тидин-3-ол).

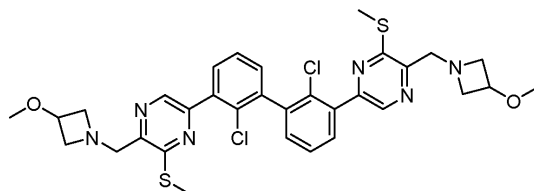


Перемешиваемую смесь 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-хлорпиразин-2-карбальдегида) (84,2 мг, 0,167 ммоль), трибутил(винил)станнана (390 мкл, 1,336 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (39 мг, 0,033 ммоль) в толуоле (2,0 мл) нагревали до 110°C. Через 37 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-35% этилацетата в гексанах) с получением 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-винилпиразин-2-карбальдегида).

Смесь 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-винилпиразин-2-карбальдегида) (53,8 мг, 0,110 ммоль) и палладия на угле (10 мас.%, 23,5 мг, 0,022 ммоль) в этаноле (2,0 мл) и тетрагидрофуране (1,0 мл) под давлением в одну атмосферу газообразного водорода при комнатной температуре. Через 90 мин реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении с получением 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-этилпиразин-2-карбальдегида).

Триацетоксиборгидрид натрия (43,1 мг, 0,204 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-этилпиразин-2-карбальдегида) (10 мг, 0,020 ммоль), 3-гидроксиазетидина гидрохлорида (22,3 мг, 0,204 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (53,2 мкл, 0,305 ммоль), уксусной кислоты (0,15 мл) и диметилсульфоксида (1,5 мл) при 57°C. Через 60 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением 1,1'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-этилпиразин-5,2-диил))бис(метилден))бис(азетидин-3-ола).

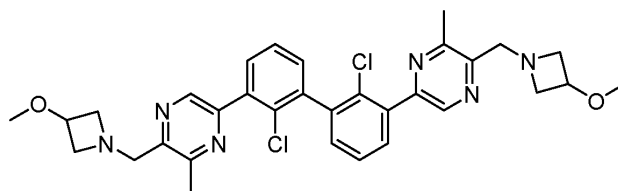
Метод 7: 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(2-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)-3-(метилтио)пиразин).



Метантиолат натрия (72,3 мг, 1,03 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-хлорпиразин-2-карбальдегида) (104 мг, 0,206 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,0 мл) при комнатной температуре. Через 20 минут добавляли диэтиловый эфир (20 мл) и этилацетат (20 мл). Органический слой последовательно промывали водным раствором гидроксида натрия (0,2 М, 30 мл) и водой (30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-(метилтио)пиразин-2-карбальдегида).

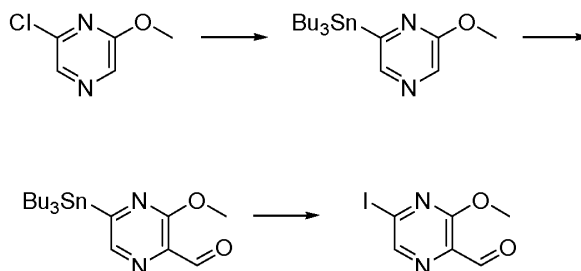
5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(2-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)-3-(метилтио)пиразин) был синтезирован аналогично методу 6 с использованием 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-(метилтио)пиразин-2-карбальдегида) вместо 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-этилпиразин-2-карбальдегида) и с использованием 3-метоксиазетидина гидрохлорида вместо гидрохлорида 3-гидроксиазетидина.

Метод 8: 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(2-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)-3-метилпиразин).



Энергично перемешиваемую смесь 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-хлорпипразин-2-карбальдегида) (60 мг, 0,12 ммоль), тетраметилолова (165 мкл, 1,19 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорида (8,7 мг, 0,012 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,0 мл) нагревали до 110°C. Через 60 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. С помощью шприца отбирали аликвоту реакционной смеси (0,4 мл) и добавляли к перемешиваемой смеси гидрохлорида 3-метоксиазетидина (26,7 мг, 0,216 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (56,4 мкл, 0,324 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) и уксусной кислоте (0,15 мл) при 57°C. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (45,7 мг, 0,217 ммоль). Через 60 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(2-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)-3-метилпипразина).

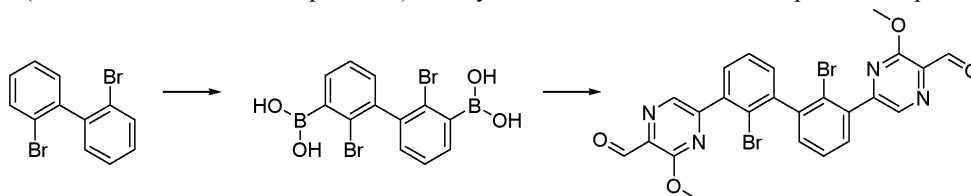
Метод 9: 1,1'-(((2,2'-дибром-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипипразин-5,2-диил))бис(метил-лен))бис(азетидин-3-ол).



Перемешиваемую смесь 2-хлор-6-метоксипипразина (2,00 г, 13,8 ммоль), гексабутилдидиолова (8,74 мл, 17,3 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорида (304 мг, 0,415 ммоль) в толуоле (22 мл) нагревали до 115°C. Через 18 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетата в гексанах) с получением 2-метокси-6-(трибутилстаннил)пипразина.

Раствор диизопропиламида лития (2,0 М в тетрагидрофуране/гептане/этилбензоле, 2,4 мл, 4,8 ммоль) добавляли в течение 2 мин через шприц к перемешиваемому раствору 2-метокси-6-(трибутилстаннил)пипразина (872 мг, 2,19 ммоль) в тетрагидрофуране (18 мл) при -78°C. Через 100 мин через шприц добавляли N,N-диметилформамид (846 мкл, 10,9 ммоль). Через 45 мин последовательно добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) и воду (20 мл), и полученную двухфазную смесь нагревали до комнатной температуры при интенсивном перемешивании. Добавляли диэтиловый эфир (125 мл) и органический слой последовательно промывали водой (50 мл) и смесью воды и насыщенного водного раствора хлорида аммония (1:1 об.:об., 100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетата в гексанах) с получением 3-метокси-5-(трибутилстаннил)пипразин-2-карбальдегида.

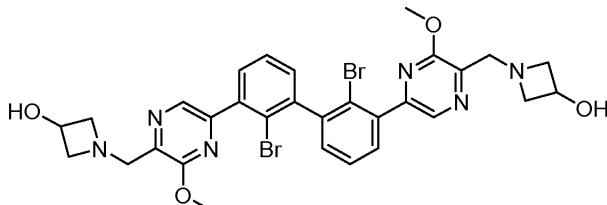
К перемешиваемому раствору добавляли иод (79,1 мг, 0,312 ммоль) с получением 3-метокси-5-(трибутилстаннил)пипразин-2-карбальдегида (133 мг, 0,312 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при комнатной температуре в темноте. Через 15 ч добавляли тиосульфат натрия (20 мг) и упаривали полученную смесь при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% метанола в дихлорметане) с получением 5-иод-3-метоксипипразин-2-карбальдегида.



Раствор n-бутиллития (1,94 М в циклогексане, 19,8 мл, 38,5 ммоль) добавляли в течение 2 мин через шприц к перемешиваемому раствору 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (6,49 мл, 38,5 ммоль) в тетрагидрофуране (64 мл) при 0°C. Через 10 мин полученную смесь охлаждали до -78°C в течение 15 мин. В течение 2 мин с помощью шприца добавляли триизопропилборат (14,8 мл, 64,1 ммоль). Через 8 мин через полую иглу в течение 5 мин добавляли раствор 2,2'-дибром-1,1'-бифенила (2,00 г, 6,41 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при -78°C. Через 3,5 ч через шприц в течение 5 мин добавляли триизопропилборат (7,40 мл, 32,1 ммоль), и полученной смеси давали нагреться до -45°C в течение 15,5 ч. Добавляли водный раствор хлорида водорода (1 М, 100 мл), и полученную двухфазную смесь нагревали до комнатной температуры. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои экстрагировали водным раствором гидроксида натрия (4×100 мл). К объединенным основным водным слоям добавляли концентрированную соляную кислоту до тех пор, пока pH объединенных слоев не достиг 1, и

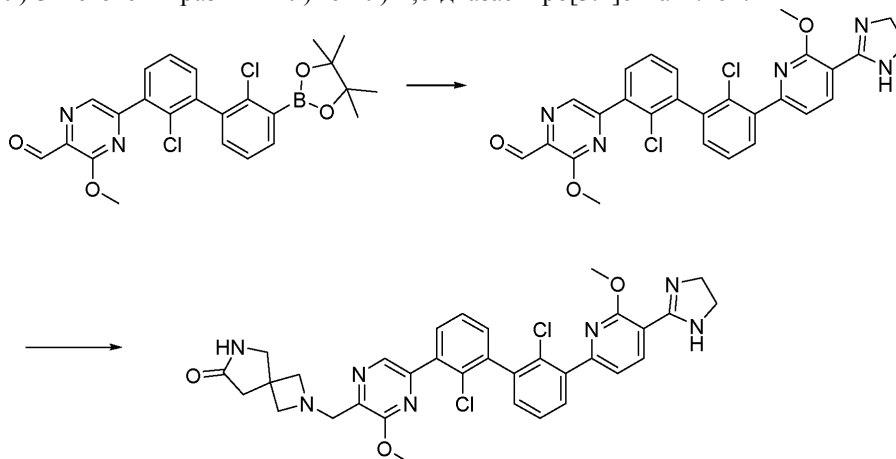
полученные объединенные водные слои экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Объединенные органические слои, полученные в результате этой экстракции, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2,2'-дибром-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)дибороновой кислоты.

Перемешиваемую смесь (2,2'-дибром-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)дибороновой кислоты (40 мг, 0,100 ммоль), 5-иод-3-метоксипиразин-2-карбальдегида (52,9 мг, 0,200 ммоль), тетра-кис(трифенилфосфин)палладия (0) (12 мг, 0,010 ммоль) и насыщенного водного раствора карбоната натрия (400 мкл) в 1,2-диметоксиэтаноле (2,0 мл) нагревали до 100°C. Через 2 ч полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-35% этилацетата в гексанах) с получением 5,5'-(2,2'-дибром-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-2-карбальдегида).



1,1'-(((2,2'-дибром-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил))бис(метилена))бис(азетидин-3-ол) был синтезирован аналогично методу 6 с использованием 5,5'-(2,2'-дибром-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-2-карбальдегида) вместо 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-этилпиразин-2-карбальдегида).

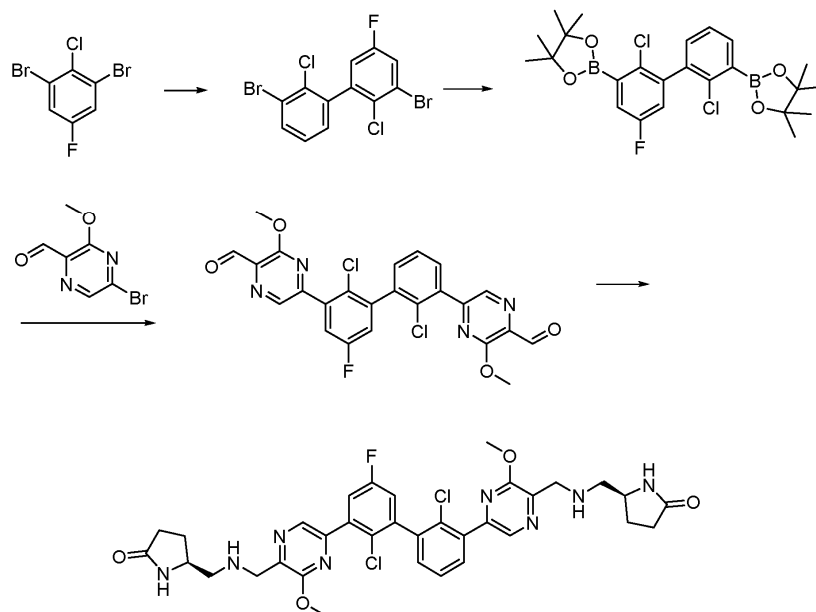
Метод 10: 2-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-7-он.



Энергично перемешиваемую смесь 5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-карбальдегида (35 мг, 0,072 ммоль), 6-хлор-3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-метоксипиридина (32 мг, 0,15 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (3 мг, 0,004 ммоль) и насыщенного водного раствора карбоната натрия (180 мкл) в 1,4-диоксане (1,5 мл) нагревали до 105°C. Через 60 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (30 мл), и органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-карбальдегида.

2-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-7-он был синтезирован аналогично методу 6 с использованием 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-карбальдегида вместо 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-этилпиразин-2-карбальдегида) и с использованием 2,6-дiazаспиро[3.4]октан-7-она гидрохлорида вместо 3-гидроксиазетидина гидрохлорида.

Метод 11: (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-5-фтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил)бис(метилена))бис(азанедиил))бис(метилена))бис(пирролидин-2-он).



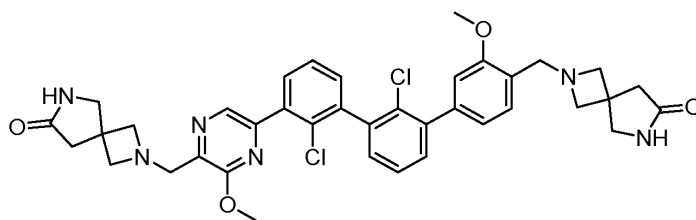
Перемешиваемую смесь 1,3-дибром-2-хлор-5-фторбензола (1,08 г, 3,75 ммоль, (3-бром-2-хлорфенил)бороновой кислоты (0,420 г, 1,79 ммоль, водного раствора карбоната натрия (2,0 М, 5,35 мл, 10,71 ммоль) и тетраис(трифенилфосфин)палладия (0) (103,15 мг, 0,089 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) нагревали до 105°C в термостате. Через 60 мин полученной смеси давали остыть до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (30 мл), и промывали органический слой солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетата в гексане) с получением 3,3'-дибром-2,2'-дихлор-5-фтор-1,1'-бифенила.

Перемешиваемую смесь 3,3'-дибром-2,2'-дихлор-5-фтор-1,1'-бифенила (0,443 г, 1,11 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (0,705 г, 2,78 ммоль), ацетата калия (0,545 г, 5,55 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорида (0,041 г, 0,056 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали до 100°C в термостате. Через 90 мин полученной смеси давали остыть до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, промывали EtOAc (10 мл) и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетата в гексане) с получением 2,2'-(2,2'-дихлор-5-фтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана).

Перемешиваемую смесь 2,2'-(2,2'-дихлор-5-фтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана) (53 мг, 0,107 ммоль), 5-бром-3-метоксипиразин-2-карбальдегида (49 мг, 0,226 ммоль), водного раствора карбоната натрия (2,0 М, 323 мкл, 0,645 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (4 мг, 0,005 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) нагревали до 105°C в термостате. Через 60 мин полученной смеси давали остыть до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (5 мл), и органический слой промывали солевым раствором (2 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 5,5'-(2,2'-дихлор-5-фтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-2-карбальдегида).

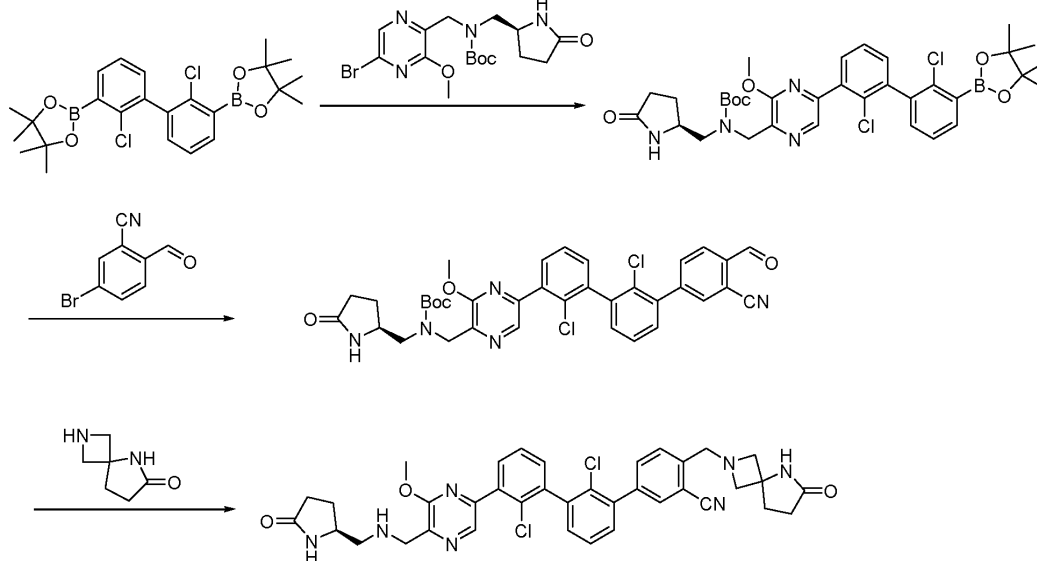
N,N-диизопропилэтиламин (76 мкл, 0,430 ммоль) через шприц добавляли к перемешиваемой смеси 5,5'-(2,2'-дихлор-5-фтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-2-карбальдегида) (15 мг, 0,029 ммоль) и (S)-5-(аминометил)пирролидин-2-она гидрохлорида (44 мг, 0,290 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (62 мг, 0,290 ммоль) в виде твердого вещества, и полученную смесь нагревали до 60°C в термостате. Через 30 мин полученной смеси давали остыть до комнатной температуры. Смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-5-фтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил)))бис(метил-тилен))бис(азандиил))бис(метил-тилен))бис(пирролидин-2-она).

Методика 12: 2-(((5-(2,2'-дихлор-3"-метокси-4"-((7-оксо-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)-[1,1':3',1"-терфенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)-2,6-diazаспиро[3.4]октан-7-он.



2-(((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиразин-2-ил)-4-((6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-7-он был синтезирован аналогично 2-(((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-7-она (Метод 10) с использованием 4-бром-2-метоксибензальдегида вместо 6-хлор-3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-метоксипиридина.

Метод 13: (S)-2',2''-дихлор-3''-(6-метокси-5-(((5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиразин-2-ил)-4-((6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)-[1,1':3',1''-терфенил]-3-карбонитрил.



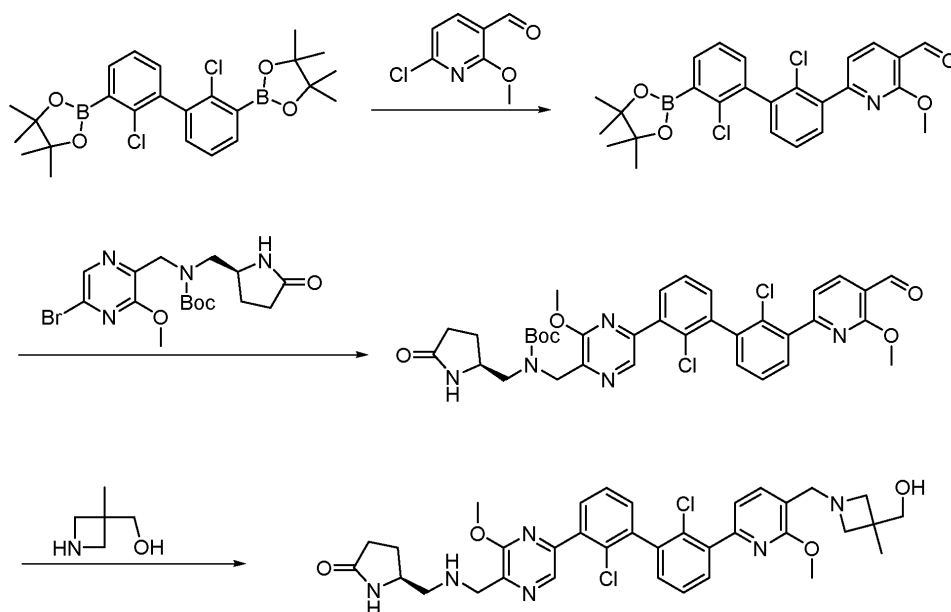
2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан) (302 мг, 0,64 ммоль) и трет-бутил-(S)-((5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамат (220 мг, 0,53 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,3 мл), добавляли карбонат калия (95 мг, 0,69 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (61 мг, 0,05 ммоль). Смесь нагревали при 85°C. Через 90 мин ЖХМС показала почти полное превращение. Смесь фильтровали через тонкий слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат разделяли между EtOAc и соевым раствором. Органический слой упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя гексаны/EtOAc в качестве элюента, с получением трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамата.

Трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамат (100 мг, 0,15 ммоль) и 5-бром-2-формилбензонитрил (53 мг, 0,25 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл), добавляли карбонат калия (22,3 мг, 0,16 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (34,3 мг, 0,03 ммоль).

Смесь нагревали при 85°C. Через 20 мин ЖХМС показала почти полное превращение. Смесь фильтровали через тонкий слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат разделяли между EtOAc и соевым раствором. Органический слой упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя гексаны/EtOAc в качестве элюента, с получением трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-циано-4'-формил-[1,1':3',1''-терфенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамата.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой восстановительного аминирования G.

Метод 14: (S)-5-(((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-((3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метил)-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-он.

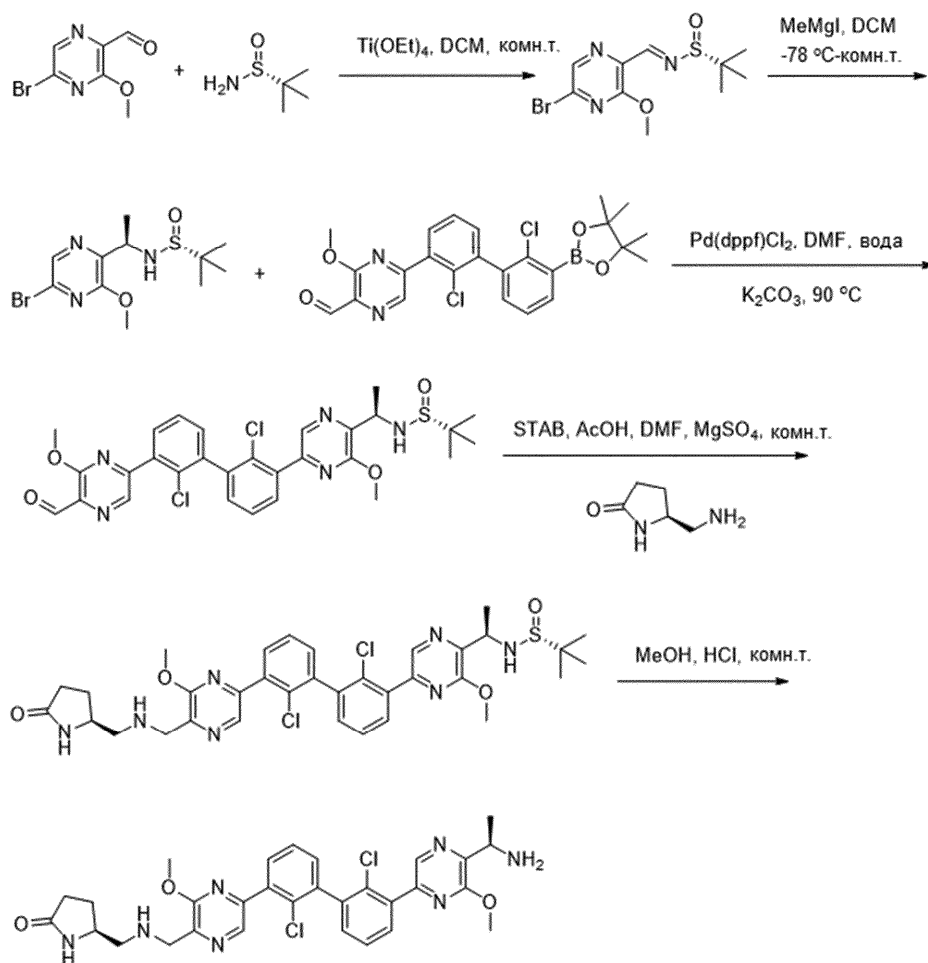


2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан) (3,32 г, 7,00 ммоль) и 6-хлор-2-метоксиникотинальдегид (1 г, 5,83 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (18 мл) и H₂O (2,4 мл), добавляли карбонат калия (1,05 г, 7,58 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,67 г, 0,58 ммоль). Смесь нагревали при 84°C. Через 90 мин ЖХМС показала почти полное превращение. Смесь фильтровали через тонкий слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат разделяли между EtOAc и соевым раствором. Органический слой упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя гексаны/EtOAc в качестве элюента, с получением 6-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиникотинальдегида.

6-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиникотинальдегид (423 мг, 0,87 ммоль) и трет-бутил-(S)-((5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамат (330 мг, 0,79 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (3 мл) и H₂O (0,6 мл), добавляли карбонат калия (132 мг, 0,95 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (92 мг, 0,08 ммоль). Смесь нагревали при 84°C. Через 90 мин ЖХМС показала почти полное превращение. Смесь фильтровали через тонкий слой целита, промывали EtOAc. Фильтрат разделяли между EtOAc и соевым раствором. Органический слой упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя гексаны/EtOAc в качестве элюента, с получением трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамата.

Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с общей методикой восстановительного аминирования G с последующим стандартным снятием Boc-защиты с помощью TFA.

Метод 15: (S)-5-(((5-(3'-(5-((R)-1-аминоэтил)-6-метоксипиразин-2-ил)-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-он.



В высушенный в сушильном шкафу сосуд на 40 мл при комнатной температуре добавляли 5-бром-3-метоксипиразин-2-карбальдегид, дихлорметан (0,5 М) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,0 экв.). Затем в сосуд добавляли тетраэтилат титана (2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи перед разбавлением раствором бикарбоната натрия. Содержимое сосуда фильтровали через целит и промывали фильтрат один раз водой и один раз солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент гексанов/этилацетата, с получением (R,E)-N-((5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

В высушенный в сушильном шкафу сосуд на 40 мл добавляли (R,E)-N-((5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)метил)-2-метилпропан-2-сульфинамид и дихлорметан (0,1 М) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли метилмагнийиодид (1 М в тетрагидрофуране, 1,6 экв.). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и останавливали реакцию добавлением водного раствора хлорида аммония, один раз промывали водой и один раз промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент гексанов/этилацетата, с получением (R)-N-((R)-1-(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида и (R)-N-((S)-1-(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

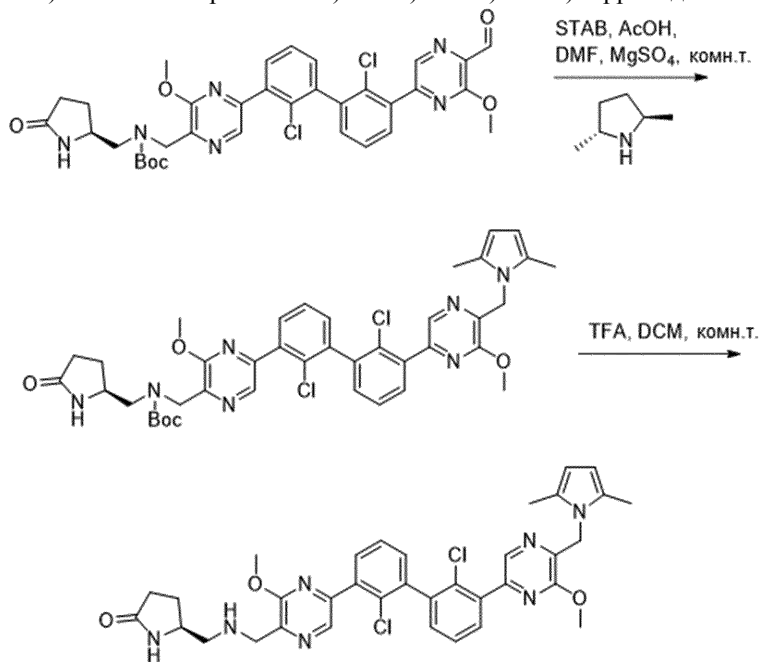
В высушенный в печи сосуд на 40 мл добавляли (R)-N-((R)-1-(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид, 5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-карбальдегид (1,0 экв.), карбонат калия (2,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (10 мол.%), диметилформамид (0,2 М) и воду (10 об.%). Содержимое сосуда продували азотом в течение 30 с, затем нагревали до 90°C в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Фильтрат промывали один раз водой и один раз солевым раствором, затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с градиентом метанола/дихлорметана с получением (R)-N-((R)-1-(5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

(S)-5-(аминометил)пирролидин-2-он (3 экв.) подвергали взаимодействию с (R)-N-((R)-1-(5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамидом в соответствии с методом восстановительного аминирования С, с полу-

чением (R)-N-((R)-1-(5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида.

В высушенный в сушильном шкафу сосуд на 20 мл добавляли (R)-N-((R)-1-(5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид, метанол и 4 М HCl в диоксане (2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего упаривали и очищали с помощью ВЭЖХ с получением (S)-5-(((5-(3'-(5-((R)-1-аминоэтил)-6-метоксипиразин-2-ил)-2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-она.

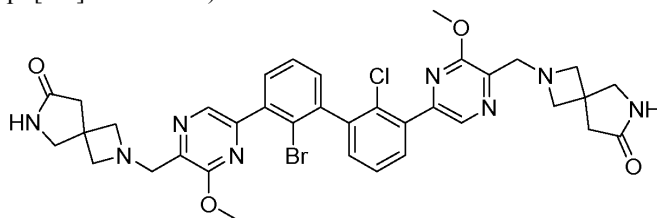
Метод 16: (S)-5-(((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-((2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)метил)-6-метоксипиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-он.



Трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамат подвергали взаимодействию с (2R,5R)-2,5-диметилпирролидином (3,0 эквив.) в соответствии с методом восстановительного аминирования С с получением нежелательного трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-((2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)метил)-6-метоксипиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамата.

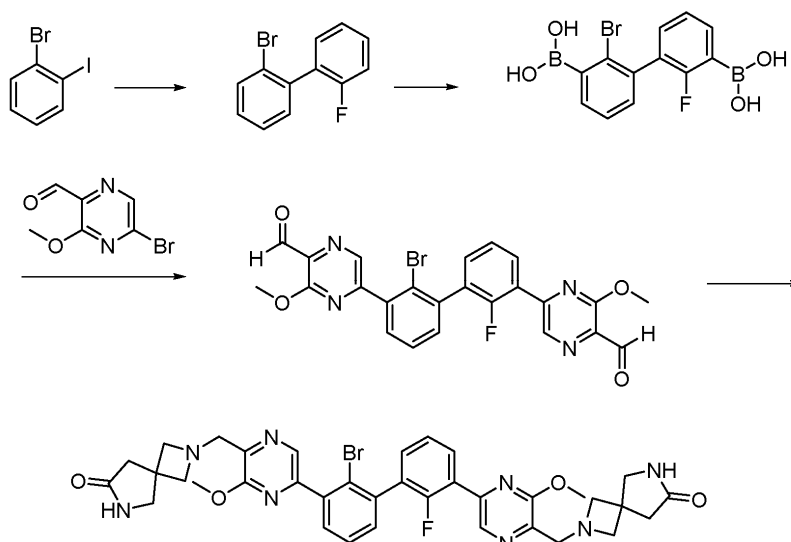
В высушенный в сушильном шкафу сосуд на 40 мл добавляли трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-((2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)метил)-6-метоксипиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамат, дихлорметан (0,5 М) и трифторуксусную кислоту (10 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего упаривали и очищали с помощью ВЭЖХ с получением (S)-5-(((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-((2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)метил)-6-метоксипиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-она.

Метод 17: 2,2'-(((2-бром-2'-хлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил))бис(метилен))бис(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-7-он).



2,2'-(((2-бром-2'-хлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил))бис(метилен))бис(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-7-он) синтезировали аналогично методу 18 с использованием (2-хлорфенил)бороновой кислоты вместо (2-фторфенил)бороновой кислоты.

Метод 18: 2,2'-(((2-бром-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил))бис(метилен))бис(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-7-он).



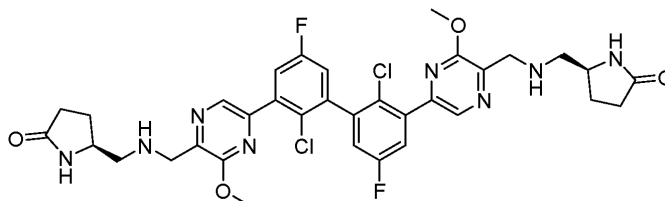
Перемешиваемую смесь 1-бром-2-йодбензола (0,6 г, 4,29 ммоль), (2-фторфенил)бороновой кислоты (1,213 г, 4,29 ммоль, карбоната калия (1,48 г, 10,72 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (0,149 г, 0,129 ммоль) в диметоксизтане (12,88 мл) и воде (1,72 мл) нагревали до 95°C в термостате. Через 60 мин полученной смеси давали остыть до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (50 мл), и промывали органический слой солевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетата в гексане) с получением 2-бром-2'-фтор-1,1'-бифенила.

Раствор N-бутиллития (3,42 мл, 2,5 М в гексане, 8,56 ммоль) через шприц добавляли к перемешиваемому 2,2,6,6-тетраметилпиперидину (1,44 мл, 8,56 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10,70 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали 10 мин и охлаждали до -78°C. Добавляли триизопропилборат (3,29 мл, 14,27 ммоль) и перемешивали в течение 8 мин. Через шприц добавляли 2-бром-2'-фтор-1,1'-бифенил и медленно нагревали смесь до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли 1 М HCl (25 мл), экстрагировали этилацетатом (3×25 мл), экстрагировали 1 М NaOH (25 мл), дважды 0,5 N NaOH, подкисляли концентрированной HCl до pH 1, экстрагировали этилацетатом (3×35 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением (2-бром-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)дихлорбороновой кислоты.

Перемешиваемую смесь (2-бром-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)дихлорбороновой кислоты (0,263 г, 0,776 ммоль), 5-бром-3-метокси-пиразин-2-карбальдегида (0,506 г, 2,33 ммоль), карбоната калия (1,48 г, 10,72 ммоль), водного раствора карбоната натрия (2,0 М, 3,16 мл, 6,21 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (0,031 г, 0,039 ммоль) в диметоксизтане (4 мл) нагревали до 100°C в термостате. Через 60 мин полученной смеси давали остыть до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (40 мл), и промывали органический слой солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетата в гексанах) с получением 5,5'-(2-бром-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метокси-пиразин-2-карбальдегида).

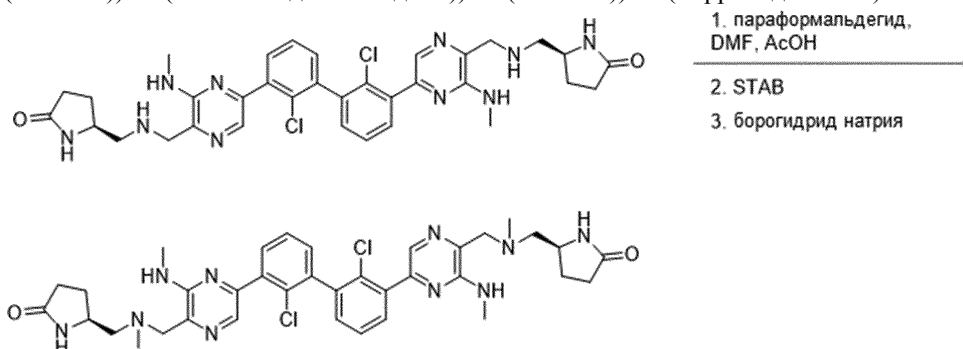
N,N-диизопропилэтиламин (79 мкл, 0,453 ммоль) через шприц добавляли к перемешиваемой смеси 5,5'-(2-бром-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метокси-пиразин-2-карбальдегида) (15,8 мг, 0,030 ммоль) и 2,6-дiazаспиро[3.4]октан-7-он 4-метилбензолсульфоната (90 мг, 0,302 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (64 мг, 0,302 ммоль) в виде твердого вещества, и полученную смесь нагревали до 60°C в термостате. Через 30 мин полученной смеси давали остыть до комнатной температуры. Смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением 2,2'-(((2-бром-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метокси-пиразин-5,2-диил))бис(метилена))бис(2,6-diazаспиро[3.4]октан-7-она).

Метод 19: (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-5,5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метокси-пиразин-5,2-диил))бис(метилена))бис(азанедила))бис(метилена))бис(пирролидин-2-он).



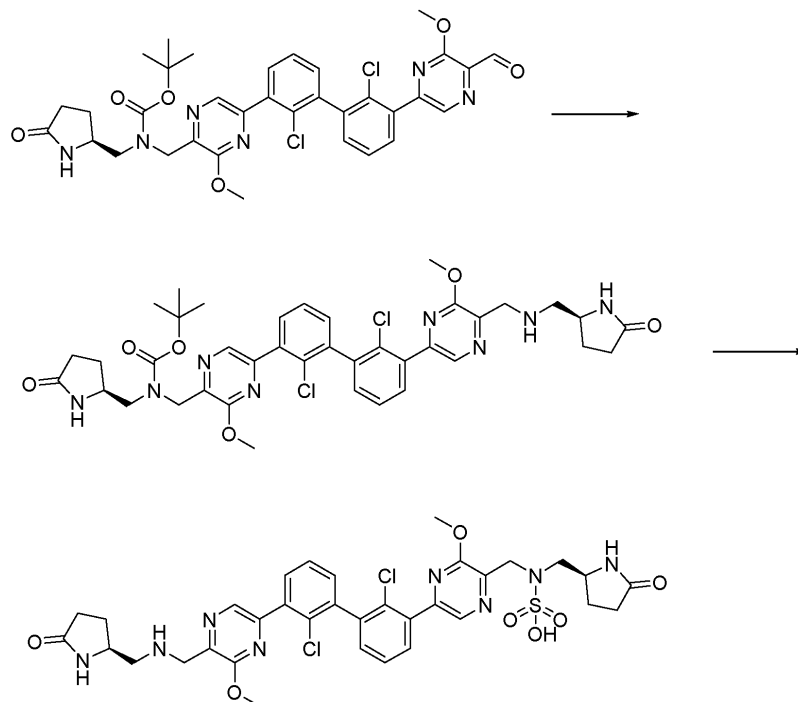
(5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-5,5'-дифтор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил)бис(метилен))бис(азанидиил))бис(метилен))бис(пирролидин-2-он) синтезировали аналогично методу 11 с использованием 2-(3-бром-2-хлор-5-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо (3-бром-2-хлорфенил)бороновой кислоты.

Метод 20: (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-(метиламино)пиразин-5,2-диил)бис(метилен))бис(метилазандиилазандиил))бис(метилен))бис(пирролидин-2-он).



В высушенный в сушильном шкафу сосуд на 40 мл добавляли (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-(метиламино)пиразин-5,2-диил)бис(метилен))бис(азанидиил))бис(метилен))бис(пирролидин-2-он), параформальдегид (10 экв.), сульфат магния (2,0 экв.), диметилформамид (0,2 М) и уксусную кислоту (10 экв.) при комнатной температуре. Смесь интенсивно перемешивали в течение 30 минут перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (10 экв.). Через 30 минут добавляли боргидрид натрия (1,0 экв.), и смесь перемешивали еще 1 час. Смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-(метиламино)пиразин-5,2-диил)бис(метилен))бис(метилазандиилазандиил))бис(метилен))бис(пирролидин-2-она).

Метод 21: ((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)уль-фаминовая кислота.

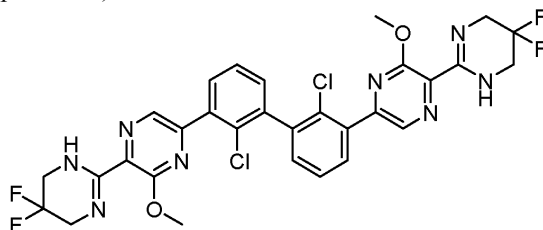


Триацетоксиборгидрид натрия (122 мг, 0,577 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил)((5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамата (200 мг, 0,288 ммоль), (S)-5-(аминометил)пирролидин-2-она гидрохлорида (87 мг, 0,58 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (200 мкл, 1,2 ммоль) и уксусной кислоты (33 мкл, 0,58 ммоль) в дихлорметане (4,0 мл) при комнатной температуре. Через 75 мин добавляли водный раствор гидроксида натрия (2 М, 1,5 мл) и полученную смесь интенсивно перемешивали. Через 10 мин последовательно добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (3,0 мл), воду (10 мл) и дихлорметан (15 мл). Полученную смесь перемешивали и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл), и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

флэш-хроматографии на силикагеле (0-15% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил-((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил) (((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамата.

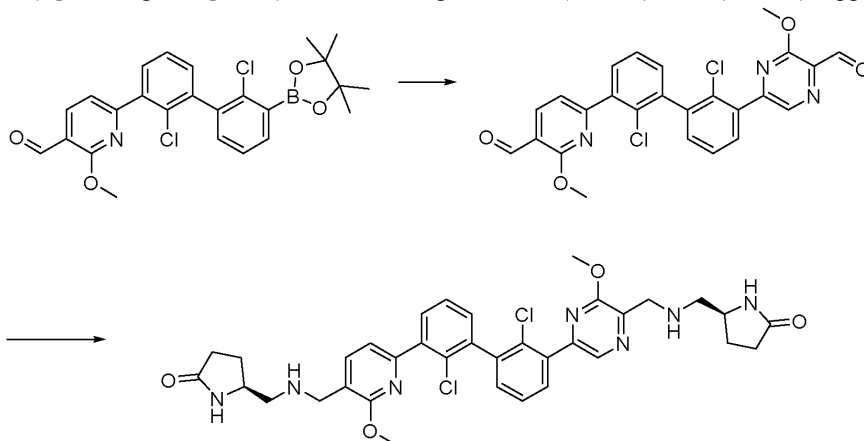
Хлорсульфоновую кислоту (9,6 мкл, 0,060 ммоль) через шприц добавляли к перемешиваемой смеси трет-бутил-((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил) (((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)карбамата (43 мг, 0,055 ммоль) и триэтиламина (27 мкл, 0,19 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) при 0°C. Через 5 мин полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 40 минут добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Через 30 мин полученную смесь упаривали при пониженном давлении и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением ((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-ил)метил) (((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)сульфаминовой кислоты.

Метод 22: 2,2'-((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил))бис(5,5-дифтор-1,4,5,6-тетрагидропиримидин).



2,2-дифторпропан-1,3-диамина дигидрохлорид (22,2 мг, 0,121 ммоль) добавляли к интенсивно перемешиваемой смеси 5,5'-((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-2-карбальдегида) (10 мг, 0,020 ммоль) и карбоната калия (33,5 мг, 0,242 ммоль) в тетрагидрофуране (0,7 мл) и этаноле (1,3 мл) при комнатной температуре, и нагревали полученную смесь до 80°C. Через 20 минут полученную смесь охлаждали до комнатной температуры в течение 5 минут и добавляли N-бромсукцинимид (28,8 мг, 0,162 ммоль). Через 45 мин полученную смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением 2,2'-((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-метоксипиразин-5,2-диил))бис(5,5-дифтор-1,4,5,6-тетрагидропиримидина).

Метод 23: (S)-5-((((6-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-он.

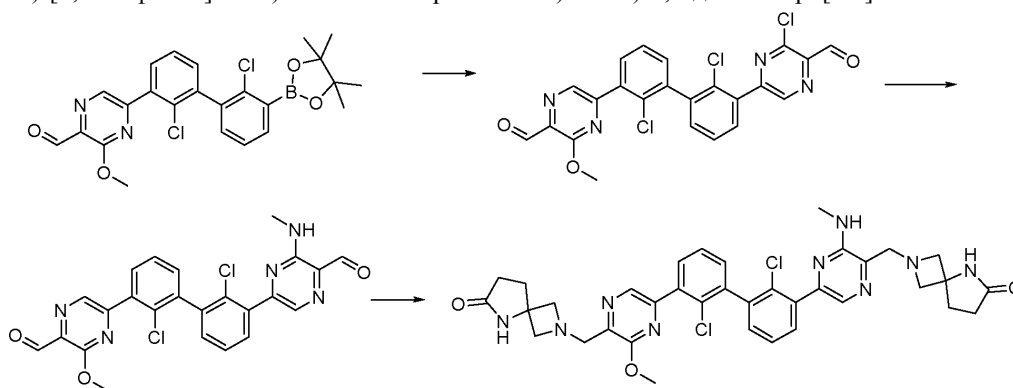


Энергично перемешиваемую смесь 6-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метоксиникотинальдегида (1,00 г, 2,07 ммоль), 5-бром-3-метоксипиразин-2-карбальдегид (672 мг, 3,10 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (81,3 мг, 0,103 ммоль) и насыщенного водного раствора карбоната натрия (5,16 мл) в 1,4-диоксане (15 мл) нагревали до 85°C. Через 60 минут полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (100 мл). Органический слой промывали соевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетата в гексанах) с получением 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-карбальдегида.

Триацетоксиборгидрид натрия (1,21 г, 5,71 ммоль) добавляли к интенсивно перемешиваемой смеси 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-карбальдегида (565 мг, 1,14 ммоль), (S)-5-(аминометил)пирролидин-2-он (392 мг, 3,431 ммоль) и уксус-

ной кислоты (65 мкл, 1,1 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при комнатной температуре. Через 60 мин добавляли водный раствор гидроксида натрия (2 М, 10 мл) и полученную двухфазную смесь интенсивно перемешивали. Через 2 мин последовательно добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (8 мл), воду (50 мл) и солевой раствор (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл), и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% метанола в дихлорметане) с получением (S)-5-((((6-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метокси-пиридин-3-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-он. Последовательно добавляли ацетонитрил (15 мл) и метанол (15 мл) для растворения геля. Добавляли трифторуксусную кислоту (0,4 мл) и полученную смесь энергично перемешивали. Через 1 мин полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1 об.:об., 30 мл) с получением (S)-5-((((6-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопирролидин-2-ил)метил)амино)метил)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-метокси-пиридин-3-ил)метил)амино)метил)пирролидин-2-она в виде его бис(2,2,2-трифторацетатной) соли.

Метод 24: 2-((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-(метиламино)-5-((6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метокси-пиразин-2-ил)метил)-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-6-он.

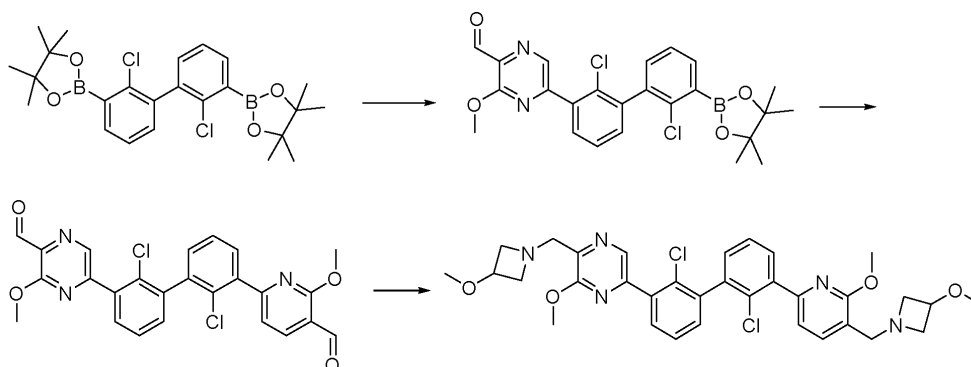


Энергично перемешиваемую смесь 5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метокси-пиразин-2-карбальдегида (526 мг, 1,08 ммоль), 3,5-дихлорпиразин-2-карбальдегида (288 мг, 1,63 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) дихлорида (63 мг, 0,087 ммоль) и карбоната цезия (1,06 г, 3,25 ммоль) в 1,4-диоксане (11 мл) и воде (1,8 мл) нагревали до 100°C. Через 60 мин полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-70% этилацетата в гексанах) с получением 3-хлор-5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метокси-пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиразин-2-карбальдегида.

Перемешиваемую смесь 3-хлор-5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метокси-пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)пиразин-2-карбальдегида (81,0 мг, 0,162 ммоль) и раствора метиламина (2,0 М в тетрагидрофуране, 3,0 мл, 6,0 ммоль) нагревали до 70°C. Через 60 минут последовательно добавляли уксусную кислоту (0,4 мл) и воду (1,0 мл) и полученную двухфазную смесь интенсивно перемешивали. Через 15 минут двухфазную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (15 мл). Органический слой последовательно промывали водой (15 мл) и смесью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и солевого раствора (1:1 об.:об., 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-(метиламино)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метокси-пиразин-2-карбальдегида.

2-((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-(метиламино)-5-((6-оксо-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)метил)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метокси-пиразин-2-ил)метил)-2,5-дiazаспиро[3.4]октан-6-он был синтезирован аналогично методу 6 с использованием 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-(метиламино)пиразин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метокси-пиразин-2-карбальдегида вместо 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(3-этилпиразин-2-карбальдегида) и с использованием 2,5-дiazаспиро[3.4]октан-6-она гидрохлорида вместо 3-гидроксиазетидина гидрохлорида.

Метод 26: 5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метокси-2-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)пиразин.



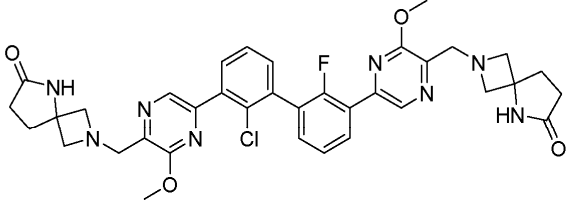
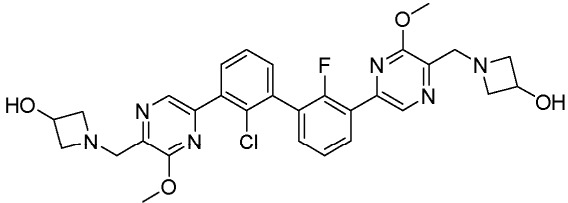
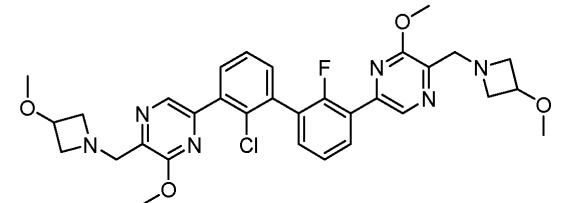
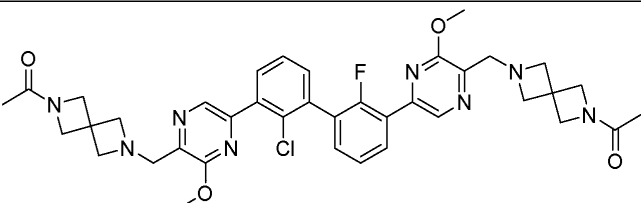
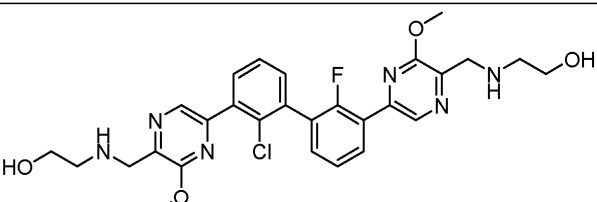
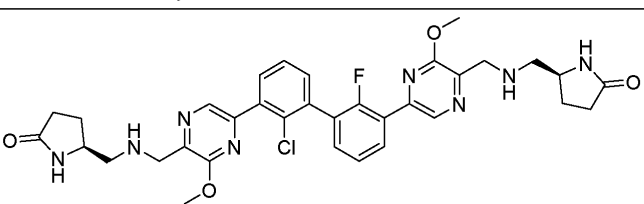
Перемешиваемую смесь 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана) (1,24 г, 2,54 ммоль), 5-бром-3-метоксипиразин-2-карбальдегида (0,500 г, 2,30 ммоль), водного раствора карбоната натрия (2,0 М, 4,61 мл, 9,22 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (133 мг, 0,115 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) нагревали до 105°C в термостате. Через 60 мин полученной смеси давали остыть до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (30 мл), и промывали органический слой солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-40% этилацетата в гексане) с получением 5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-карбальдегида.

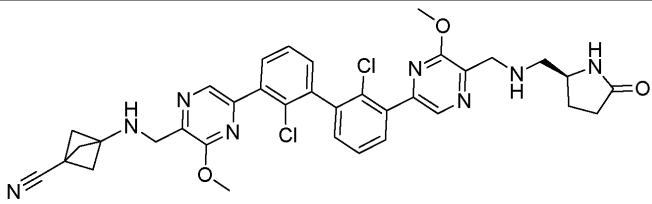
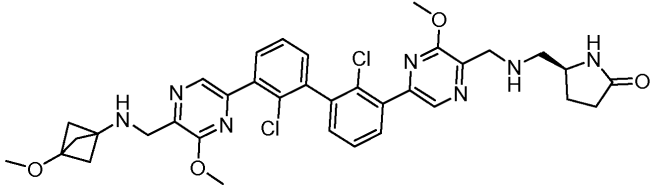
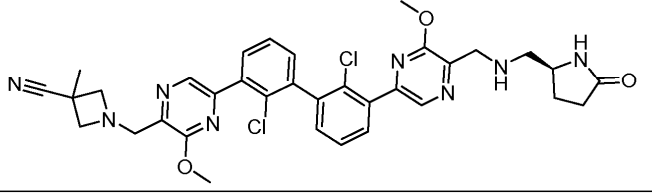
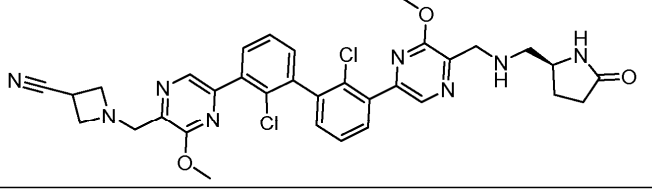
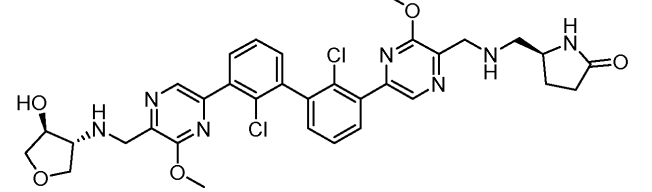
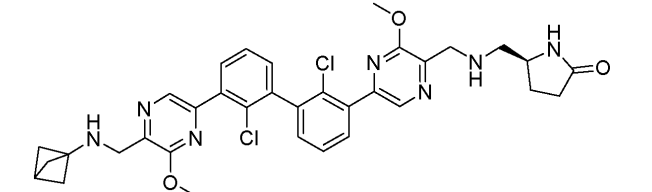
Перемешиваемую смесь 5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-карбальдегида (50 мг, 0,103 ммоль), 5-хлор-3-метоксипиридин-2-карбальдегида (22,1 мг, 0,129 ммоль), водного раствора карбоната натрия (2,0 М, 206 мкл, 0,412 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (4,1 мг, 0,005 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) нагревали до 105°C в термостате. Через 60 мин полученной смеси давали остыть до комнатной температуры. Добавляли этилацетат (5 мл), и органический слой промывали солевым раствором (2 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и упаривали при пониженном давлении с получением 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-карбальдегида.

N,N-диизопропилэтиламин (42 мкл, 0,243 ммоль) добавляли через шприц к перемешиваемой смеси 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-формил-6-метоксипиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метоксипиразин-2-карбальдегида (8 мг, 0,016 ммоль) и гидрохлорида 3-метоксiazетидина (20 мг, 0,162 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли триацетоксиборгидрид натрия (34,3 мг, 0,162 ммоль) в виде твердого вещества, и полученную смесь нагревали до 60°C в термостате. Через 30 мин полученной смеси давали остыть до комнатной температуры. Смесь фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (0,1% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/воде) с получением 5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((3-метоксiazетидин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3-метокси-2-((3-метоксiazетидин-1-ил)метил)пиразина. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (s, 1H), 7,92 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,72 (ddd, J=12,2, 7,7, 1,7 Hz, 2H), 7,60 (q, J=7,6 Hz, 3H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,41 (d, J=7,5 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,12 (d, J=1,4 Hz, 5H), 3,41 (s, 3H), 3,40 (s, 4H).

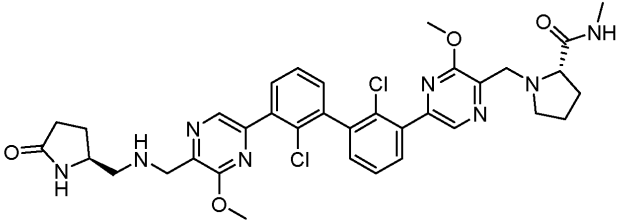
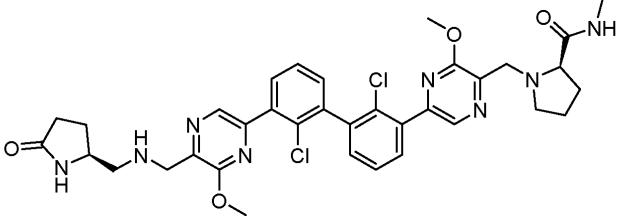
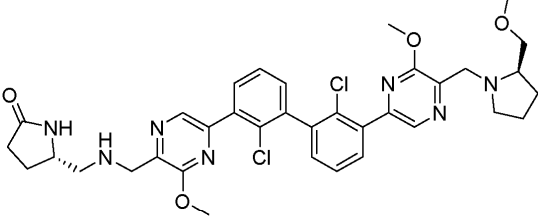
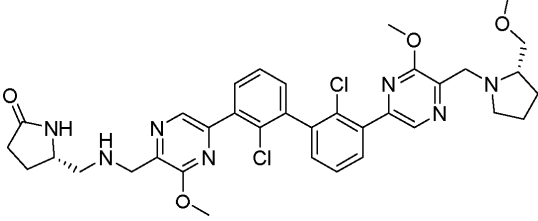
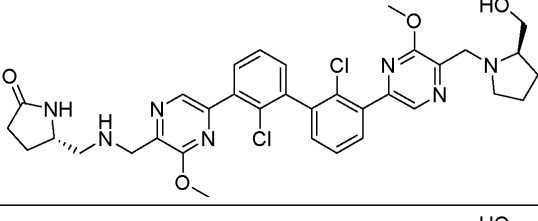
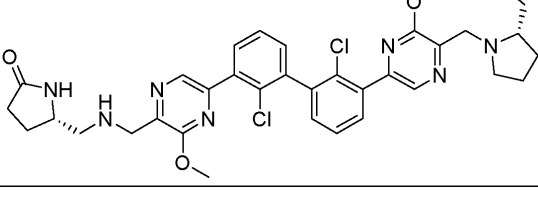
Следующие соединения были получены в соответствии с методами, описанными в настоящем документе (и указанными в таблице 1 под заголовком "Метод"), с использованием соответствующего исходного вещества (веществ) и, при необходимости, соответствующей химии защитных групп.

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
1		699,2	1
2		593,2	1
3		621,2	1
4		727,292	1
5		570,2	1
6		675,2	1

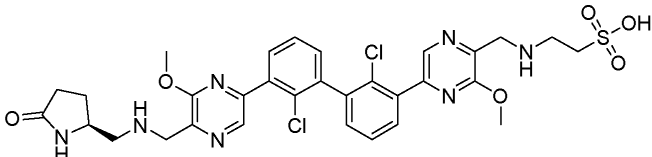
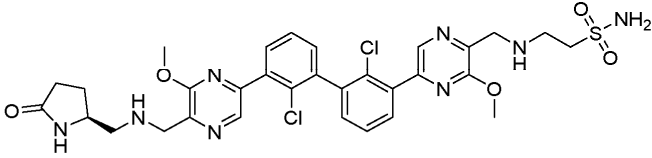
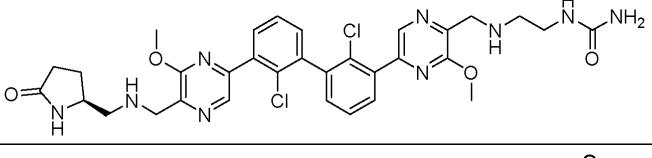
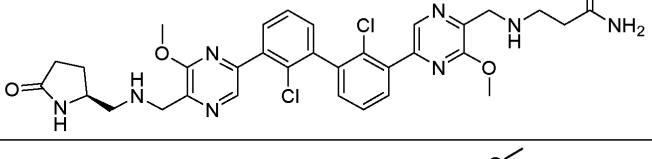
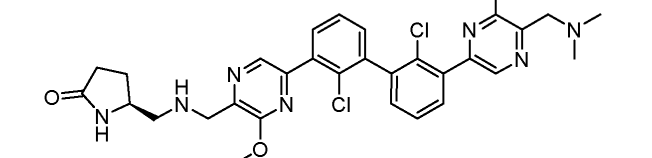
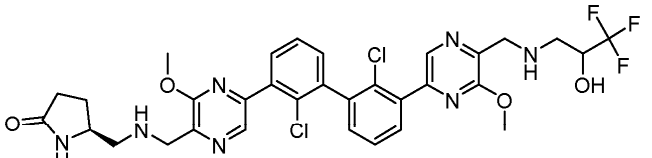
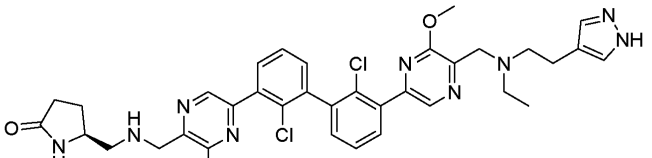
7		685,11	2
8		690,06	2
9		673,19	2
10		659,18	2
11		680,12	2
12		660,19	2

13		676,14	2
14		717,2	2
15		728,16	2
16		664,16	2
17		719,3	2
18		719,3	2

19		705,3	2
20		705,1	2
21		692,3	2
22		692,3	2
23		678,2	2
24		678,2	2

25		681,2	2
26		718,2	2
27		688,2	2
28		675,1	2
29		687,2	3
30		685,2	3
31		713,2	3
32		703,2	2
33		689,2	2

34		688,2	2
35		675,2	2
36		691,2	2
37		758,1	2
38		706	2
39		677,2	2
40		696,1	2
41		677,1	2

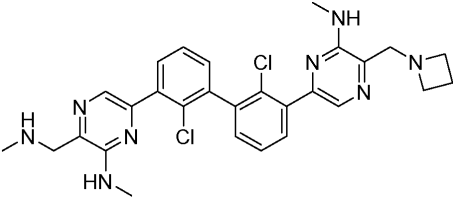
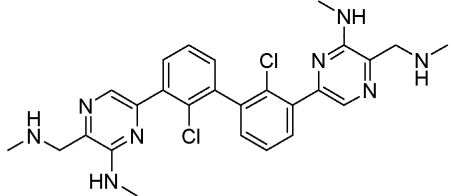
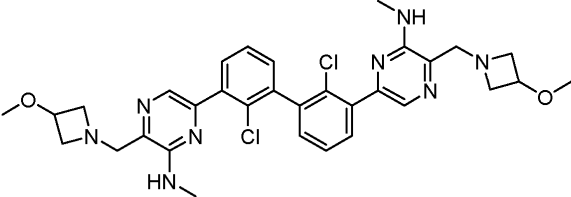
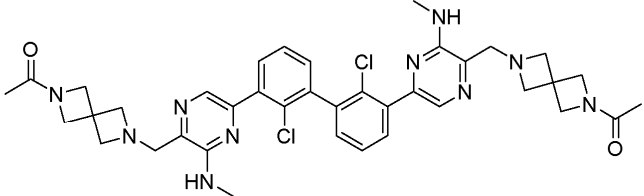
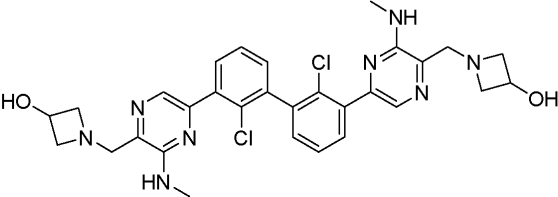
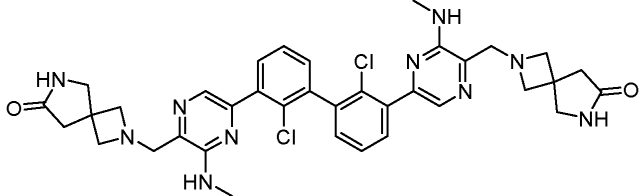
42		702,2	2
43		701,3	2
44		680,1	2
45		665,1	2
46		622,1	2
47		706,1	2
48		716,1	2

49		688,1	2
50		705,1	2
51		665,1	2
52		690,2	2
53		690,2	2
54		692,2	2

55		692,2	2
56		721,2	2
57		663,2	4
58		495,2	4
59		742,2	24
60		608,2	24

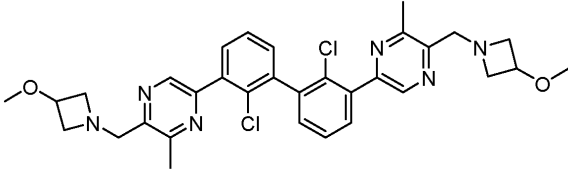
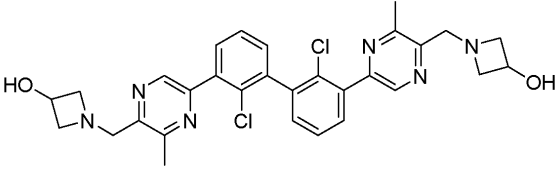
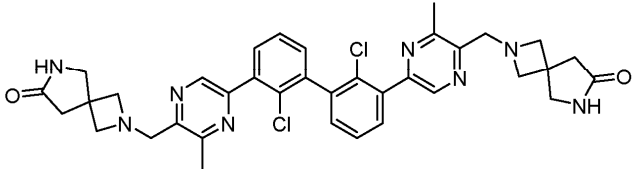
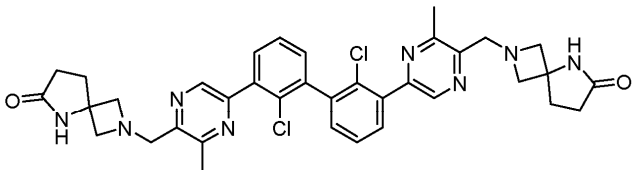
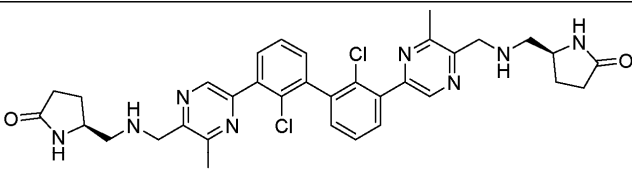
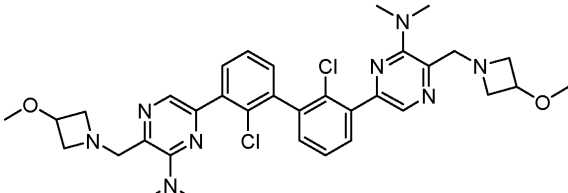
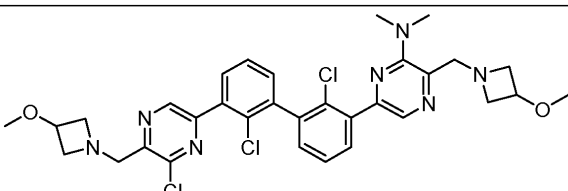
61		714,2	24
62		714,2	24
63		690,1	24
64		793,3 (M+Na) +	21
65		769,2	4
66		635,2	4

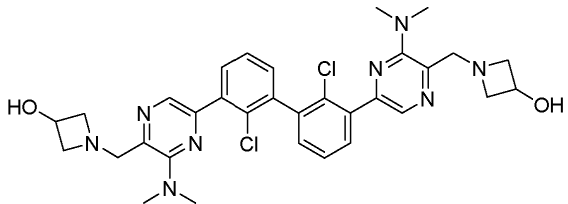
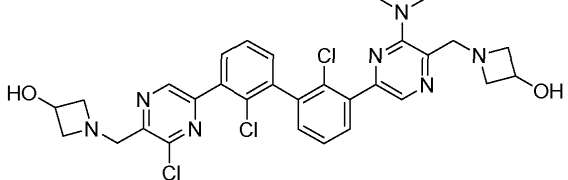
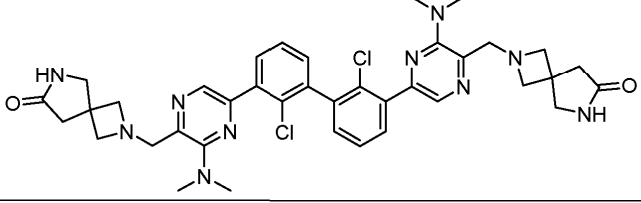
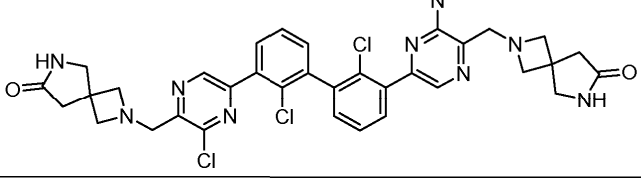
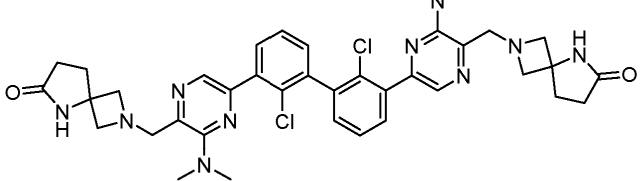
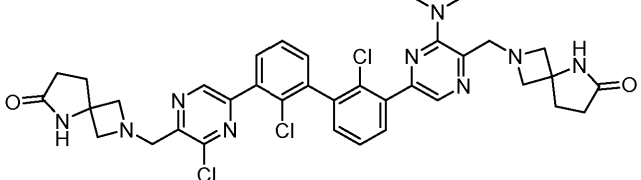
67		741,3	4
68		371,2 (M+2H) 2+	4
69		611,2	4
70		603,2	4
71		551,2	4
72		288,1 (M+2H) 2+	4

73		549,2	4
74		523,2	4
75		635,3	4
76		741,3	4
77		607,2	4
78		713,3	4

79		713,3	4
80		689,2	4
81		549,1	5
82		605,2	6
83		711,3	6
84		711,3	6
85		687,3	6

86		629,2	3
87		669,2	7
88		641,1	7
89		747,2	7
90		747,2	7
91		723,2	7

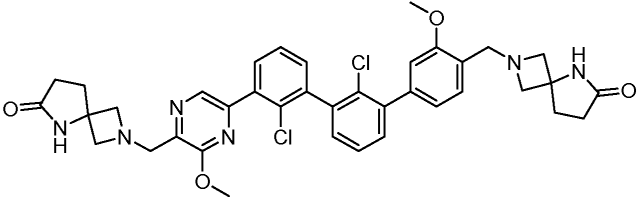
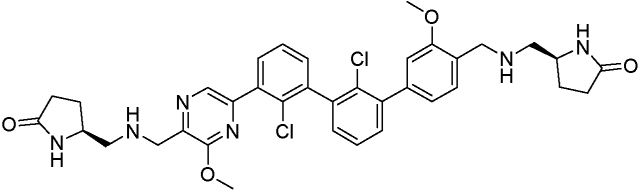
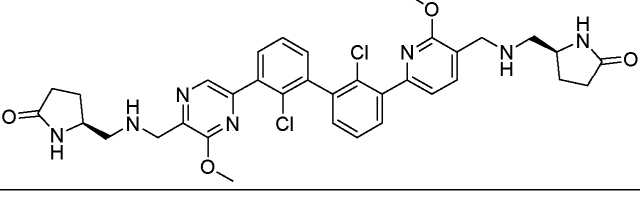
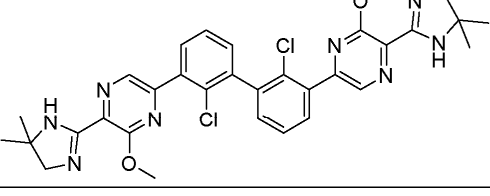
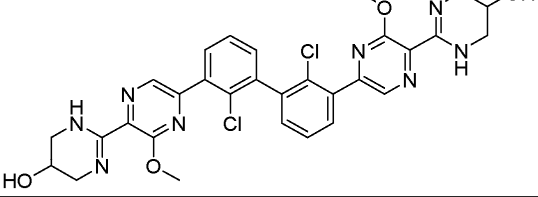
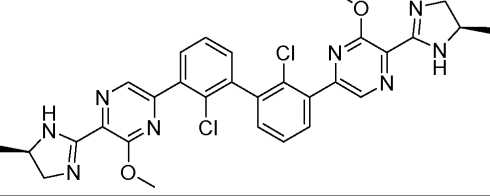
92		605,2	8
93		577,2	8
94		683,2	8
95		683,2	8
96		659,3	8
97		663,3	4
98		654,3	4 (побочный продукт)

99		635,2	4
100		626,1	4 (побочный продукт)
101		741,3	4
102		732,3	4 (побочный продукт)
103		741,2	4
104		732,3	4 (побочный продукт)

105		717,2	4
106		708,3	4 (побочный продукт)
107		645,1	4
108		617,1	4
109		723,2	4
110		723,2	4
111		699,1	4

112		697,2	9
113		779,2	9
114		644,2	10
115		644,2	10
116		591,2	10
117		632,2	10

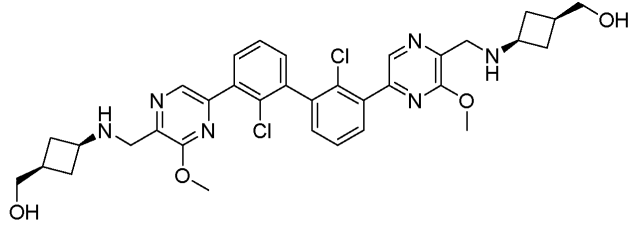
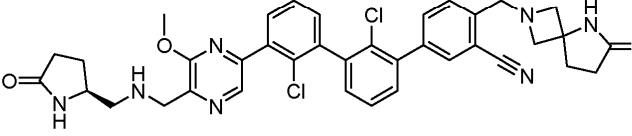
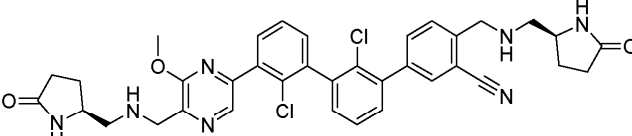
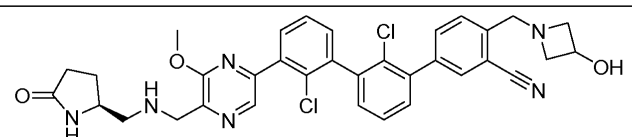
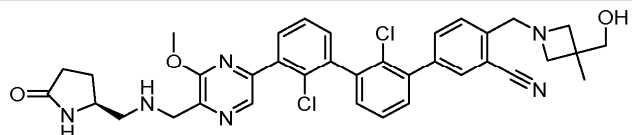
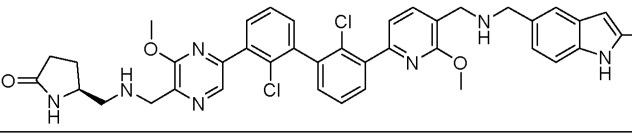
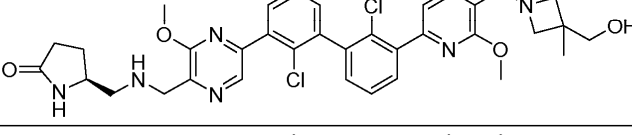
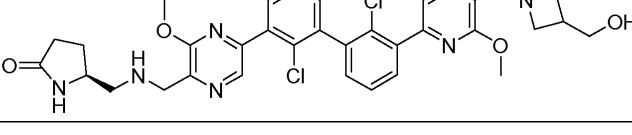
118		613,2	3
119		675,3	22
120		715,3	3
121		603,3	22
122		495,2	12
123		713,2	12

124		713,2	12
125		689,3	12
126		690,2	23
127		631,4	22
128		635,2	22
129		603,3	22

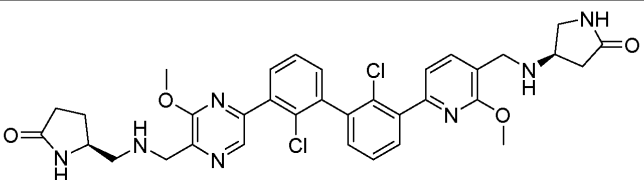
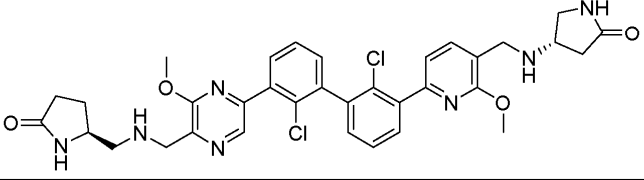
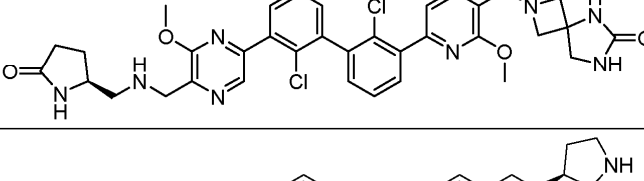
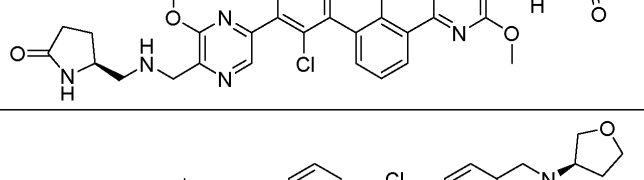
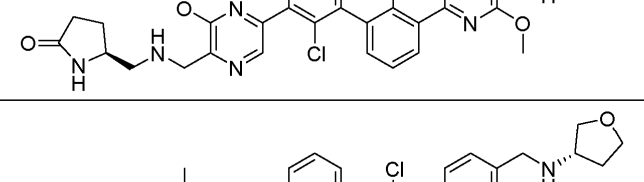
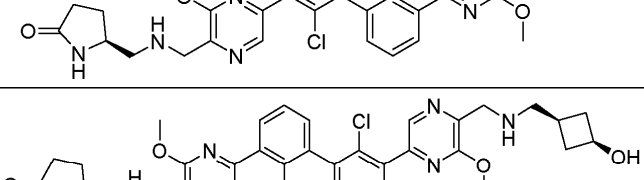
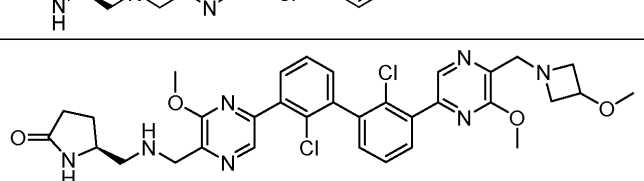
130		637,3	3
131		609,2	3
132		637,4	3
133		635,1	22
134		635,1	22
135		497,3	3

136		715,2	3
137		701,2	3
138		691,2	3
139		691,3	3
140		585,2	3
141		575,2	22
142		665,174	3

143		637,064	3
144		637,054	3
145		637,141	3
146		665,107	3
147		637,089	3
148		665,169	3
149		665,105	3

150		665,13	3
151		696,151	13
152		684,135	13
153		643,123	13
154		671,204	13
155		735,972	14
156		677,123	14
157		663,07	14

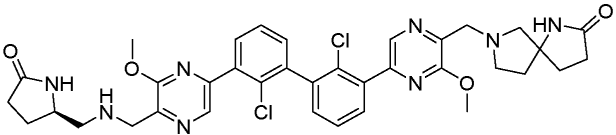
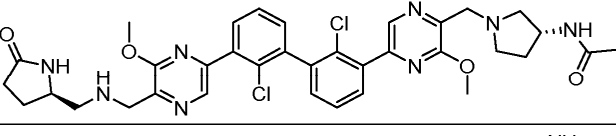
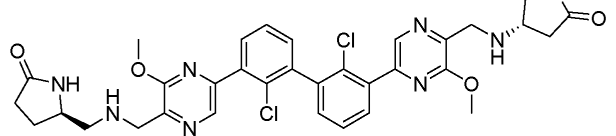
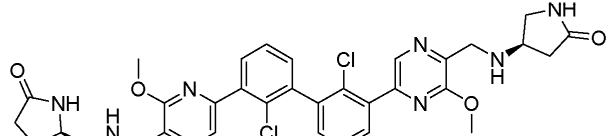
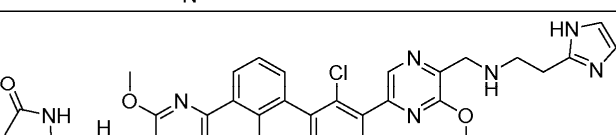
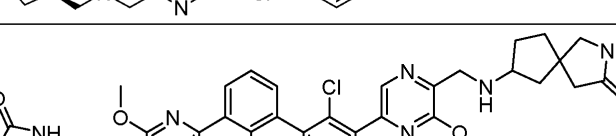
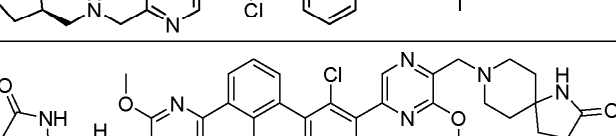
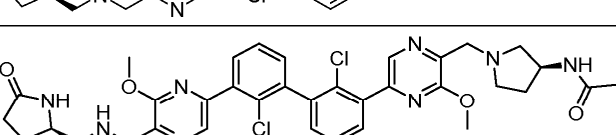
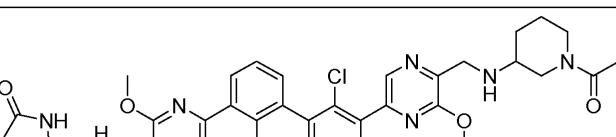
158		691,202	14
159		677,068	14
160		691,19	14
161		691,062	14
162		677,015	14
163		704,118	14
164		649,083	14
165		679,094	14

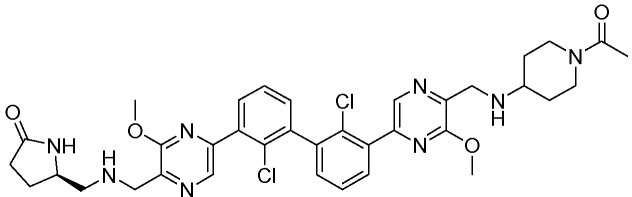
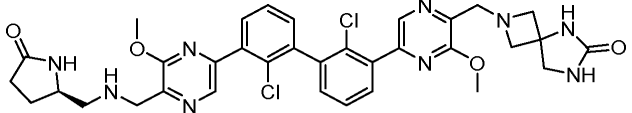
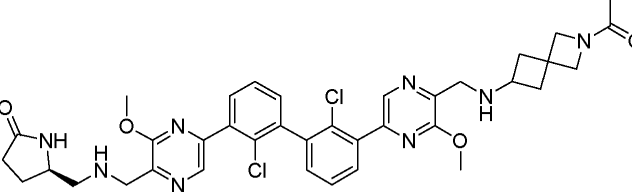
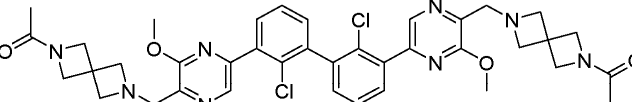
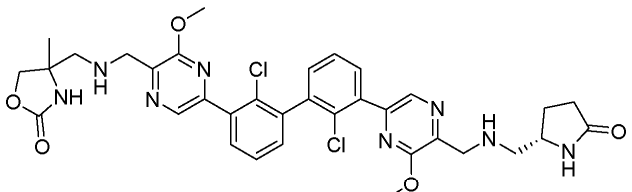
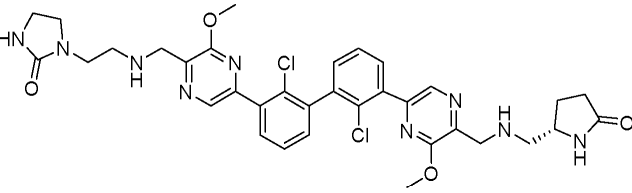
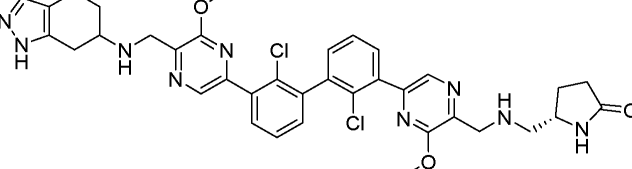
166		676,149	14
167		676,008	14
168		703,141	14
169		675,991	14
170		663,107	14
171		663	14
172		678,078	2
173		664,044	2

174		678,077	2
175		678,143	2
176		664,136	2
177		680,043	2
178		651,916	2
179		648,076	2
180		683,908	2
181		685,985	2

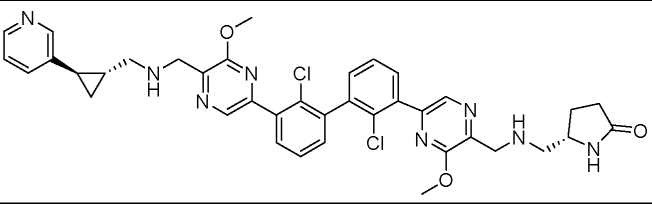
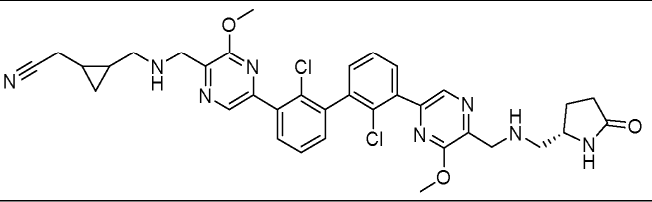
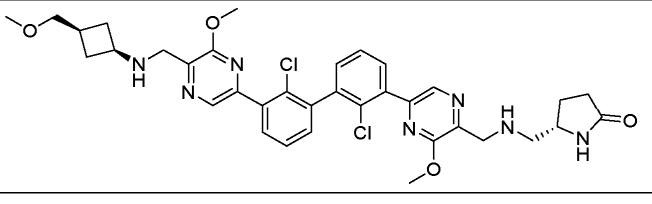
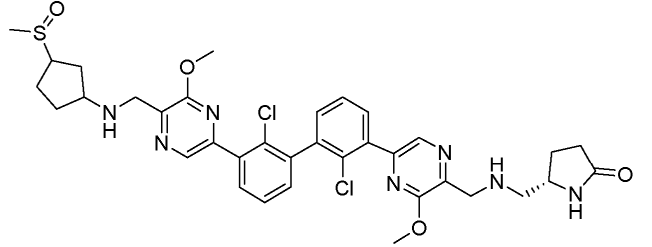
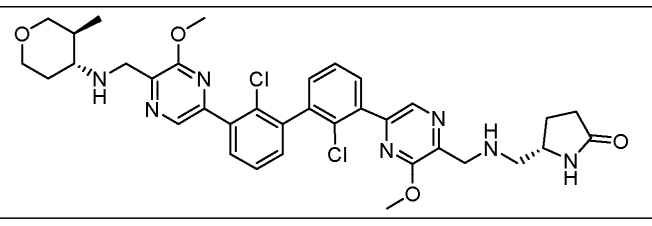
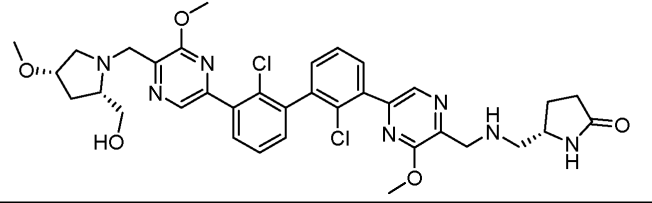
182		700,069	2
183		657,987	2
184		633,983	2
185		692,17	2
186		692,18	2
187		690,19	2
188		721,19	2
189		719,26	3

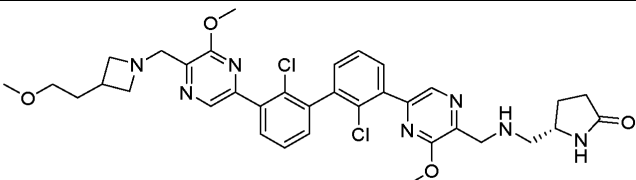
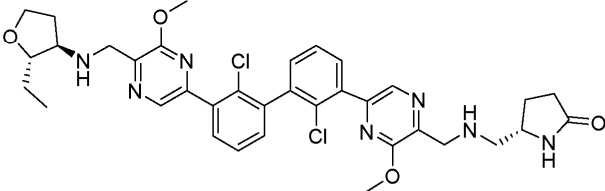
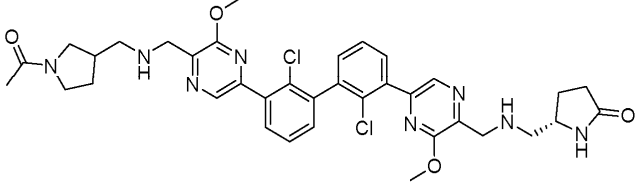
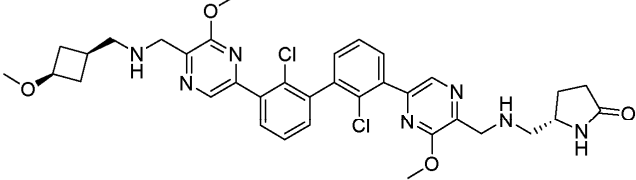
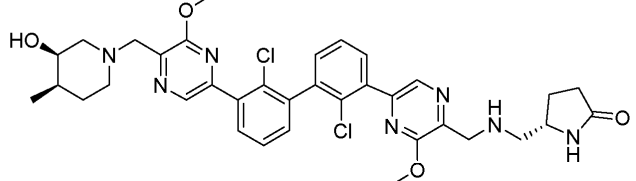
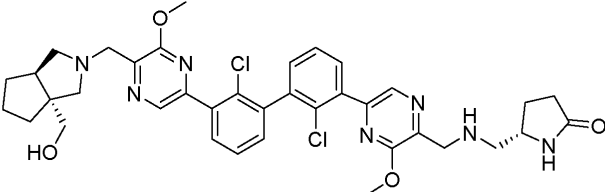
190		771,27	3
191		691,35	2
192		717,3	2
193		717,2	2
194		705,16	2
195		733,48	2
196		691,13	2

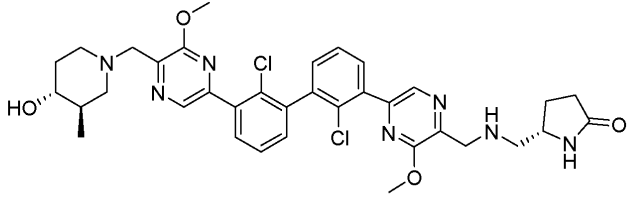
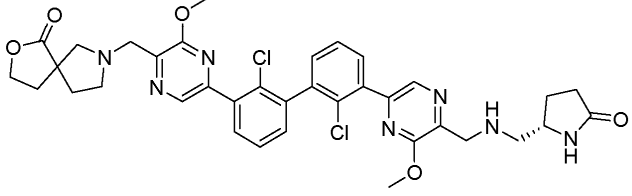
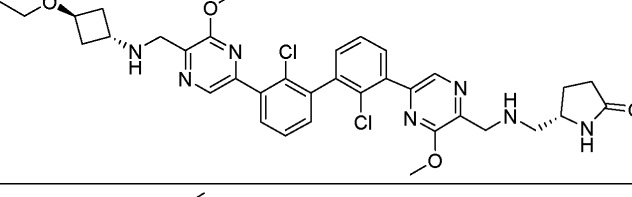
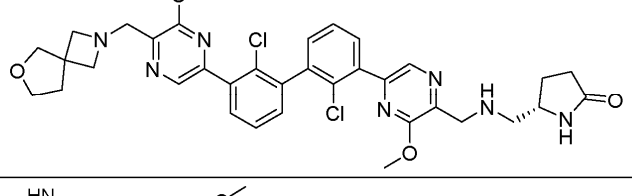
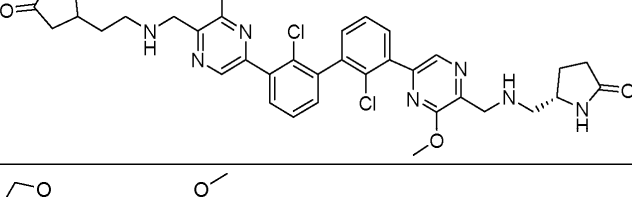
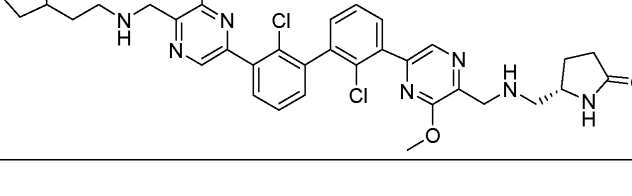
197		717,3	2
198		705,2	2
199		677,08	2
200		677,1	2
201		688,32	2
202		731,33	2
203		731,21	2
204		705,28	2
205		719,25	2

206		719,34	2
207		704,22	2
208		731,25	2
209		743,16	3
210		707,23	2
211		706,24	2
212		714,25	2

213		687,24	2
214		702,25	2
215		692,25	2
216		704,25	2
217		705,25	2
218		726,2	2

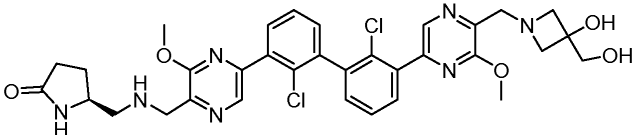
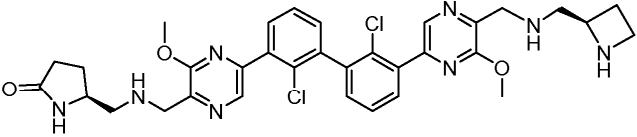
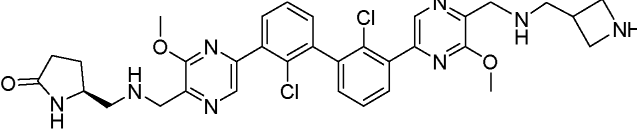
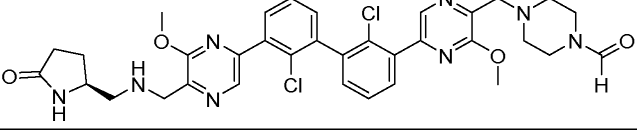
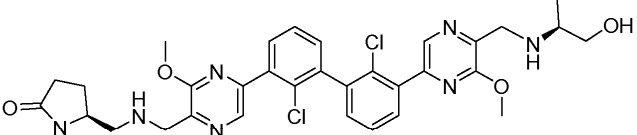
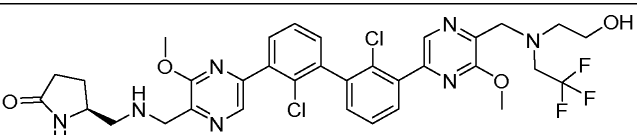
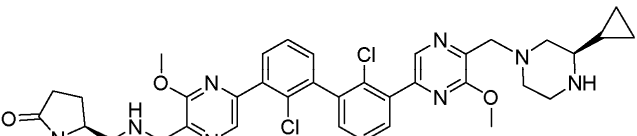
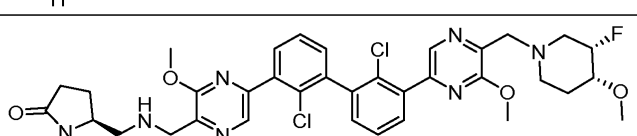
219		725,25	2
220		687,24	2
221		692,25	2
222		724,22	2
223		692,25	2
224		708,25	2

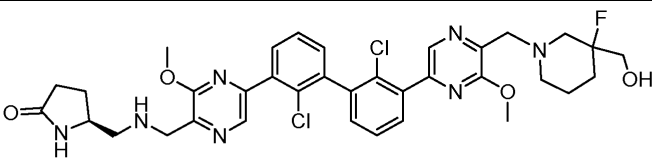
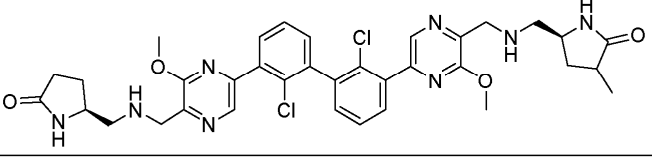
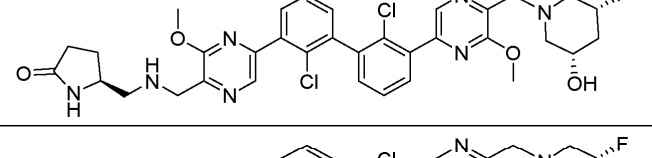
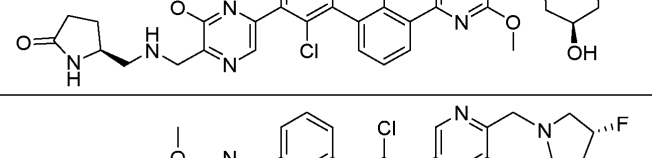
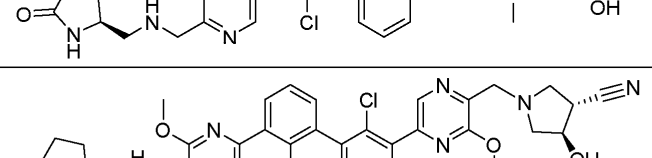
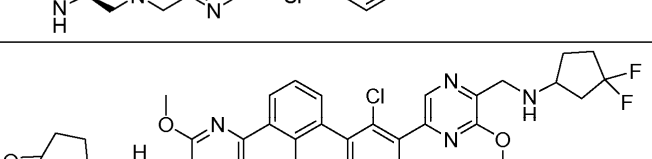
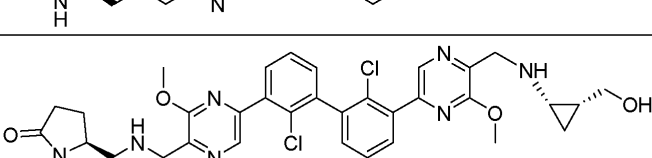
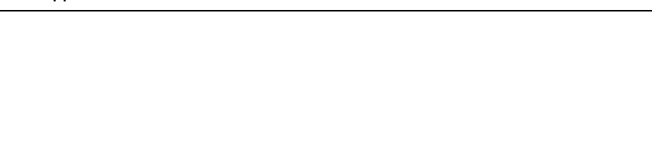
225		692,25	2
226		692,25	2
227		719,26	2
228		692,25	2
229		692,25	2
230		718,27	2

231		692,25	2
232		718,23	2
233		692,25	2
234		690,24	2
235		705,25	2
236		692,25	2

237		692,25	2
238		692,25	2
239		673,09	3
240		669,17	3
241		665,14	3
242		665,2	3
243		665,16	3
244		747,21	3

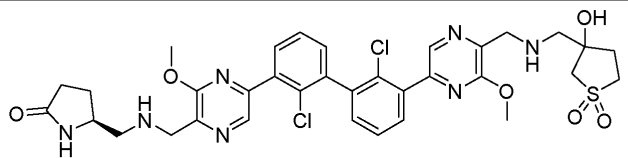
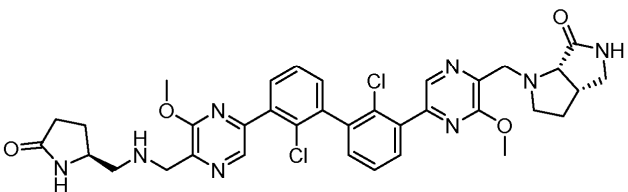
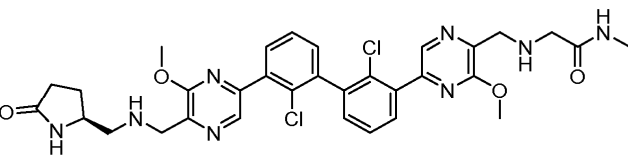
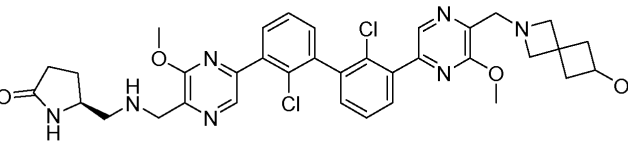
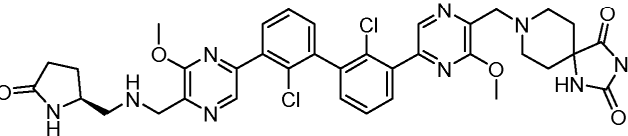
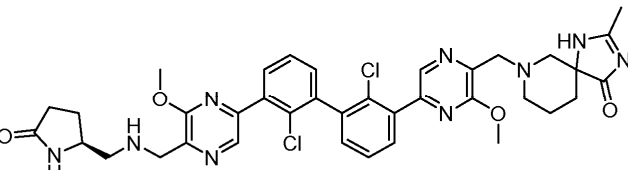
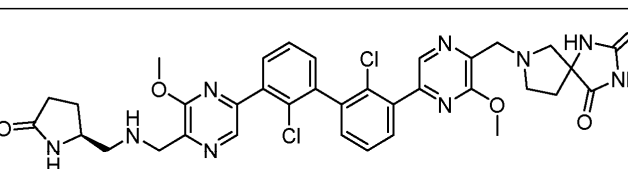
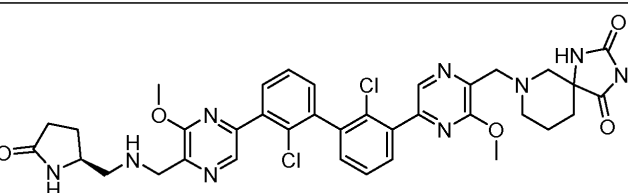
245		719,16	2
246		693,15	2
247		684,15	2
248		670,16	2
249		719,99	2
250		677,27	2
251		677,27	2
252		682,28	2

253		680,2	2
254		663,28	2
255		663,32	2
256		691,16	2
257		680,12	2
258		720,01	2
259		703,18	2
260		710,05	2

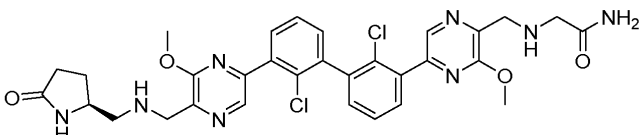
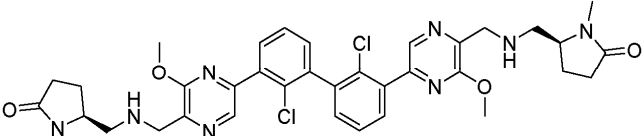
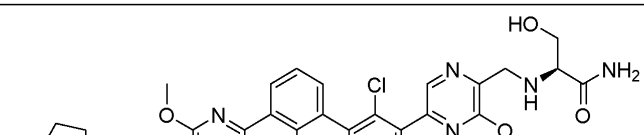
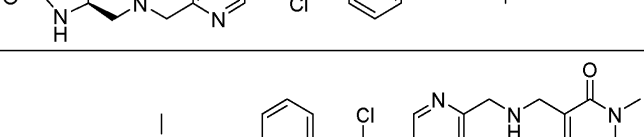
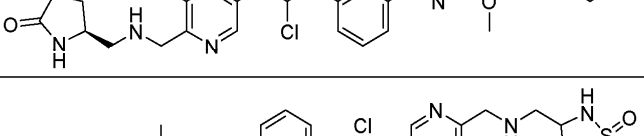
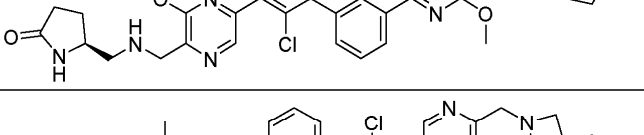
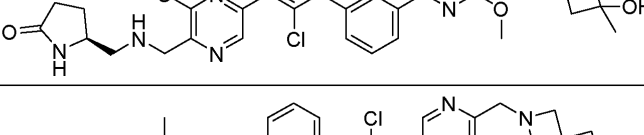
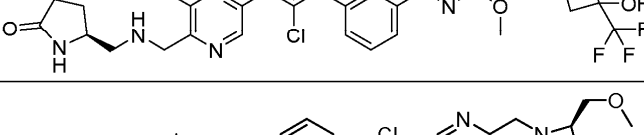
261		710,11	2
262		705,09	2
263		696,1	2
264		696,07	2
265		682,09	2
266		689,05	2
267		698,08	2
268		663,95	2

269		703,2	2
270		680,12	2
271		698,05	2
272		712,1	2
273		674,13	2
274		678,1	2
275		678,12	2
276		663,81	2

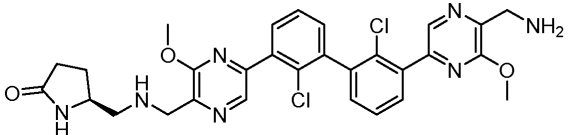
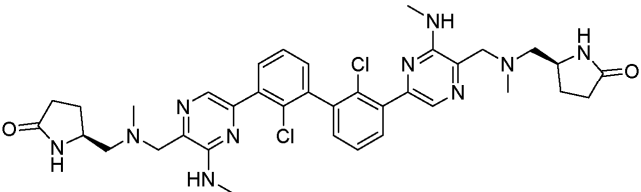
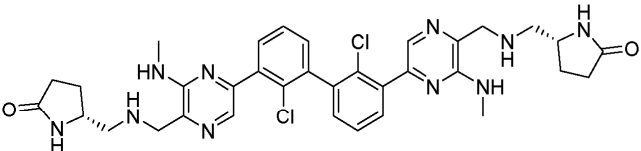
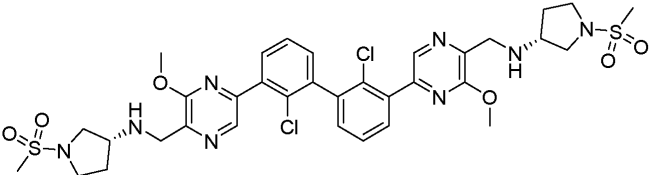
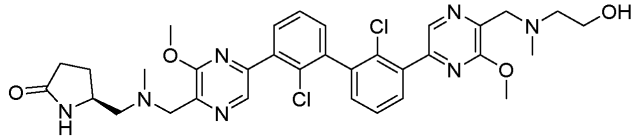
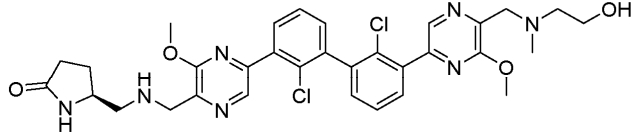
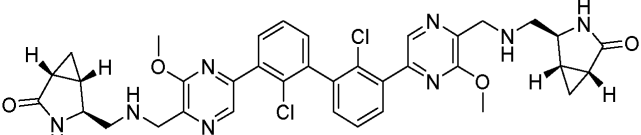
277		696,25	2
278		696,17	2
279		696,13	2
280		696,04	2
281		693,14	2
282		698,15	2
283		666,06	2
284		684,05	2
285		719,2	2

286		742,2	2
287		703,16	2
288		665,12	2
289		690,17	2
290		746,09	2
291		744,15	2
292		732,13	2
293		746,06	2

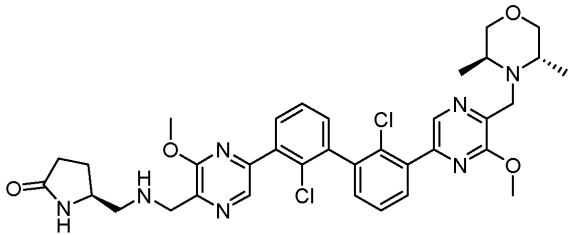
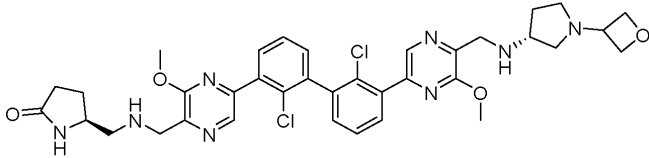
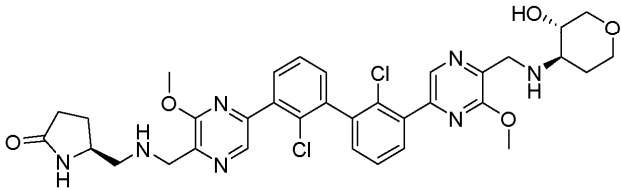
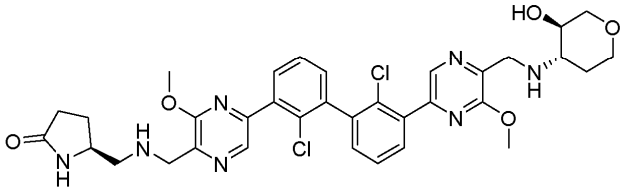
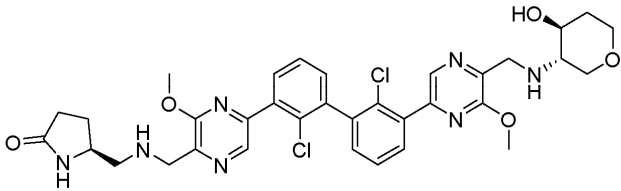
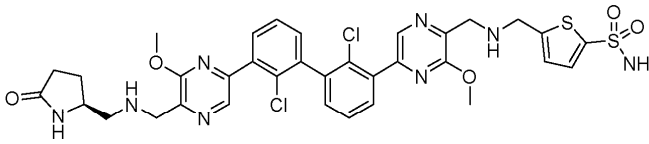
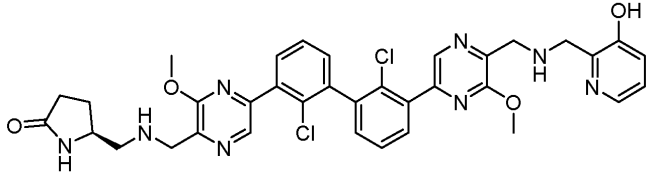
294		746,05	2
295		678,22	2
296		678,05	2
297		678,07	2
298		718,19	2
299		678,23	2
300		708,2	2
301		724,11	2

302		651,04	2
303		705,15	2
304		681,1	2
305		715,08	2
306		727,03	2
307		704,65	2
308		758,14	2
309		678,17	2

310		678,17	2
311		712,08	2
312		703,14	2
313		708,08	2
314		705,15	2
315		608,2	15
316		608,2	15
317		719,7	3

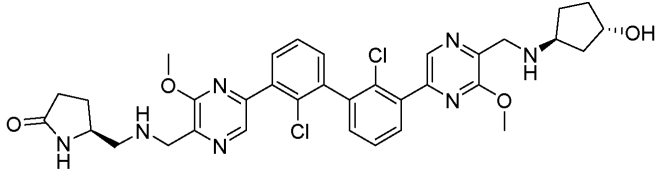
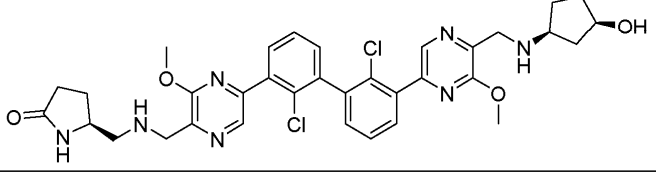
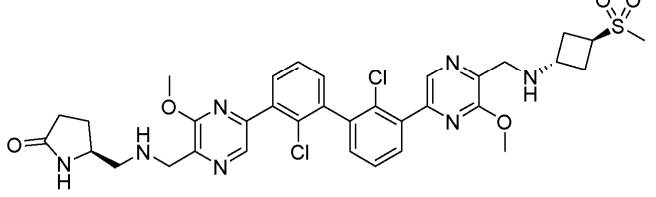
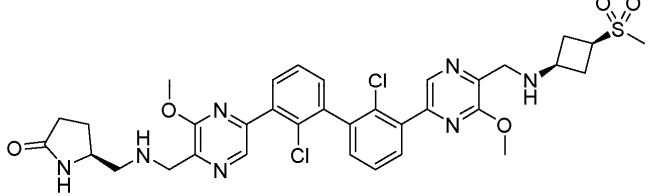
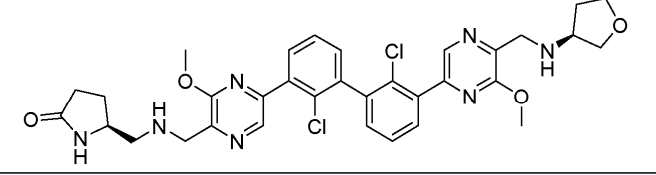
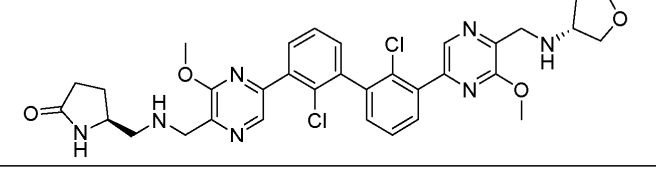
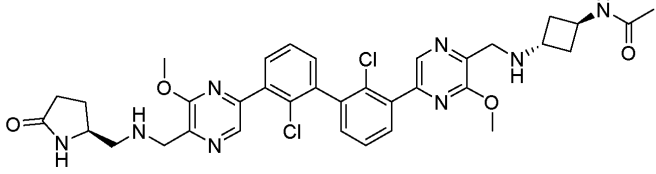
318		594,2	2
319		717,3	20
320		689,3	4
321		791,2	3
322		666,2	2
323		652,2	2
324		715,2	3

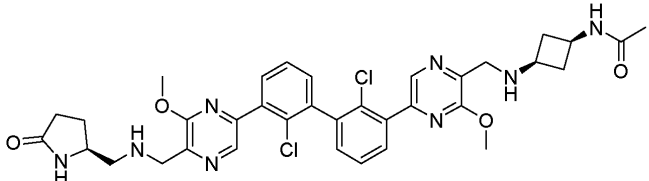
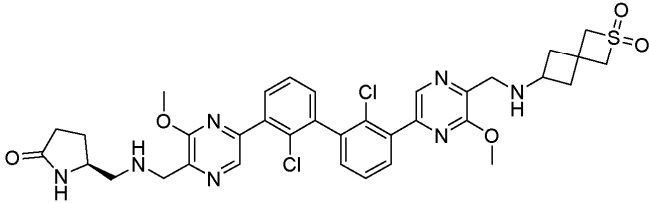
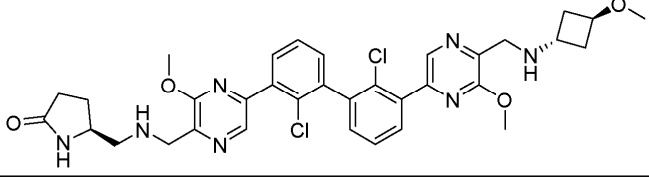
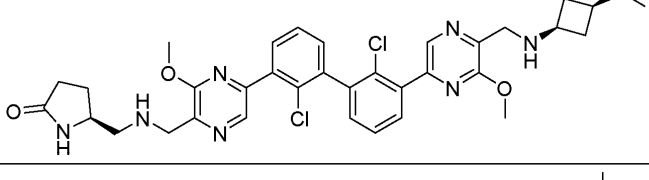
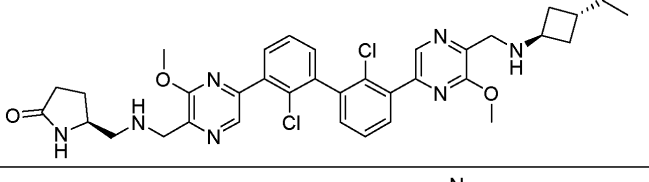
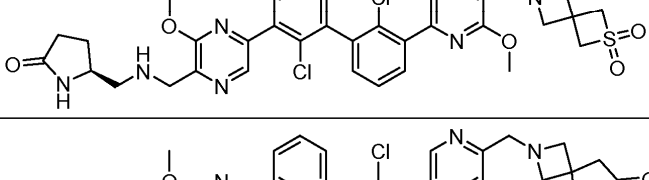
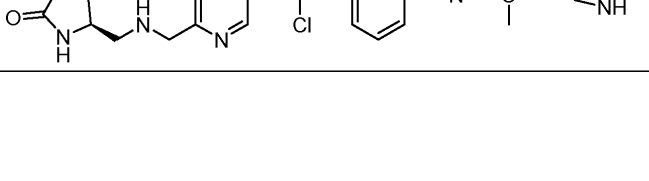
325		781,3	2
326		719,3	3
327		719,3	3
328		799,3	3
329		744,3	2
330		855,2	3
331		743,3	3

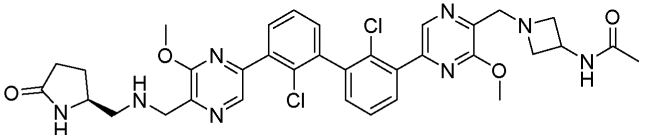
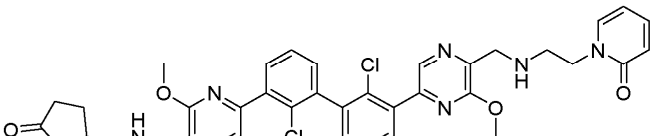
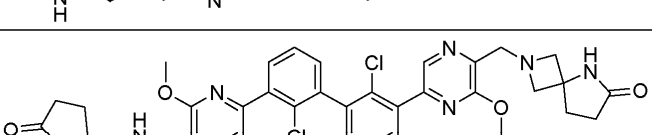
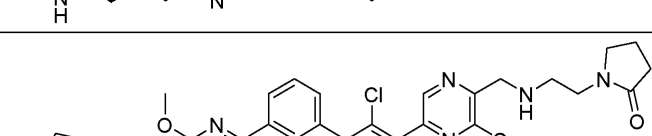
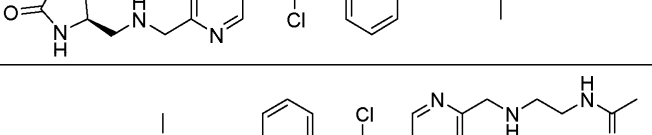
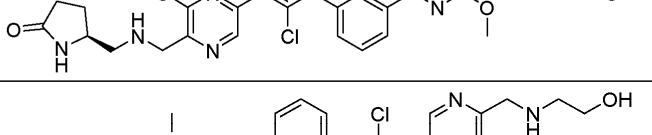
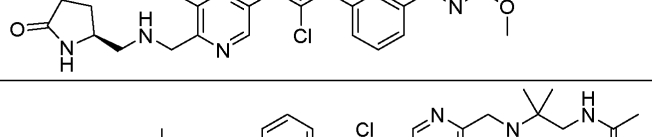
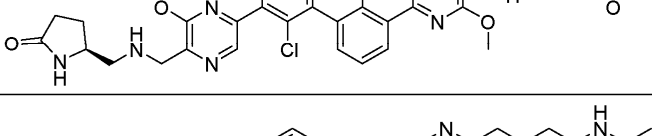
332		692,2	2
333		719,3	2
334		694,2	2
335		694,2	2
336		694,2	2
337		769,2	2
338		701,2	2

339		694,2	2
340		652,2	2
341		678,2	2
342		664,2	2
343		664,2	2
344		652,2	2
345		652,2	2
346		652,2	2

347		652,2	2
348		705,2	2
349		711,2	2
350		710,2	2
351		719,3	2
352		672,2	16
353		678,2	2
354		678,2	2

355		678,2	2
356		678,2	2
357		726,2	2
358		726,2	2
359		664,2	2
360		664,2	2
361		705,2	2

362		705,2	2
363		738,2	2
364		678,2	2
365		678,2	2
366		706,3	2
367		724,2	2
368		703,2	2

369		691,2	2
370		715,2	2
371		703,2	2
372		705,2	2
373		679,2	2
374		638,2	2
375		707,3	2
376		707,3	2

377		666,2	2
378		666,2	2
379		650,2	2
380		664,2	2
381		678,2	2
382		641,2	3
383		665,2	3
384		641,2	3

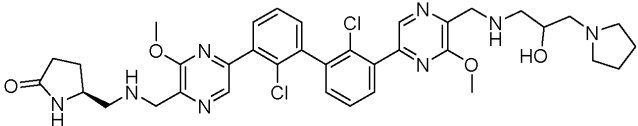
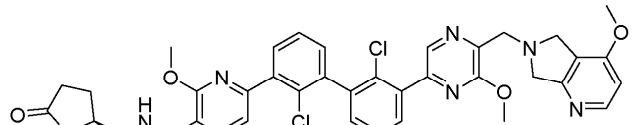
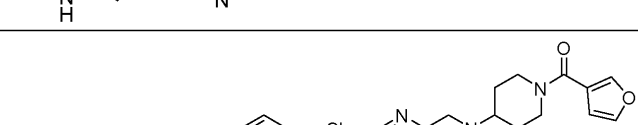
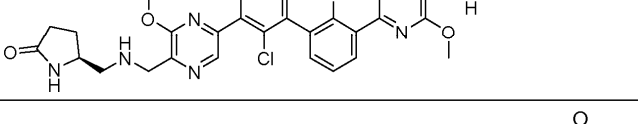
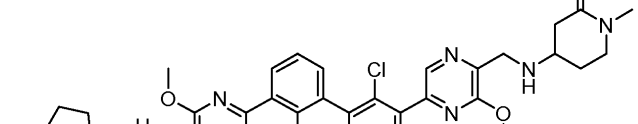
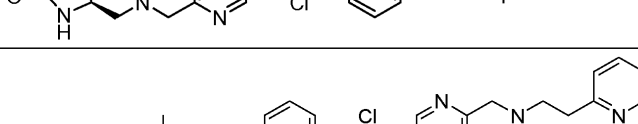
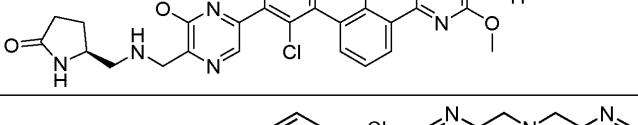
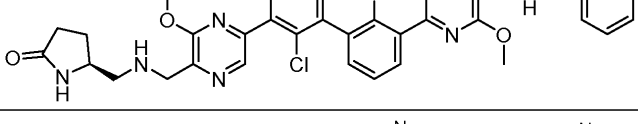
385		525,2	15
386		525,2	15
387		717,299	2
388		765,483 (m/z M+Na ⁺)	3
389		761,156	17
390		761,161	17
391		653,12	17

392		736,104	17
393		743,096	18
394		743,268	18
395		637,69	18
396		717,045	18
397		727,327	19

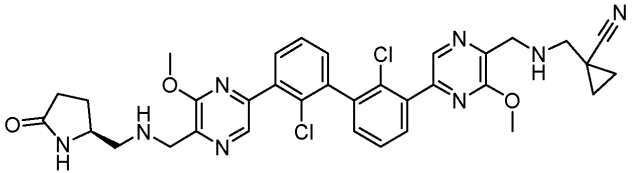
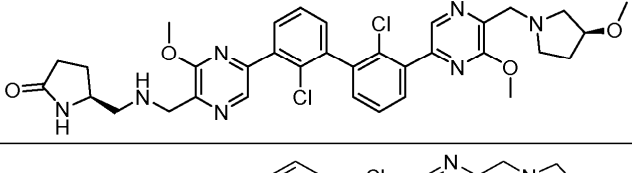
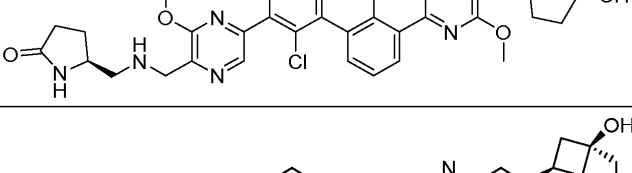
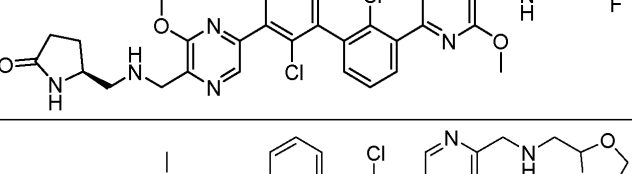
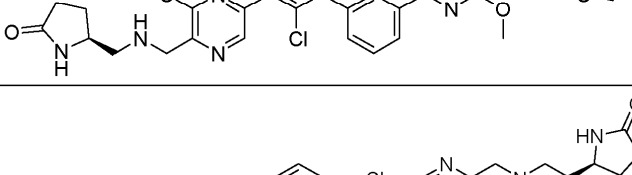
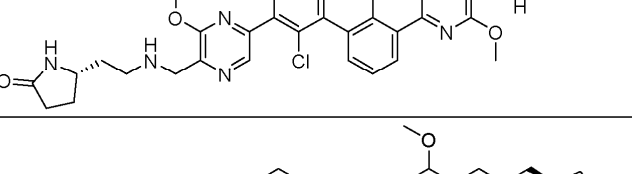
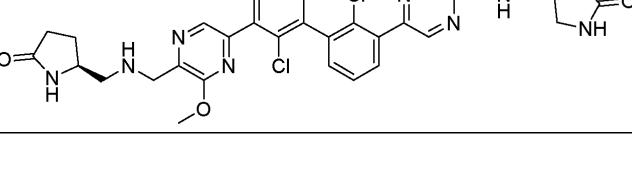
398		709,596	11
399		627,114	11
400		637,4	3
401		553,308	3
402		525,282	3
403		705,2	2
404		726,2	2

405		725,2	2
406		725,2	2
407		703,2	2
408		726,3	2
409		718,3	2
410		725,2	2
411		718,4	2
412		715,2	2

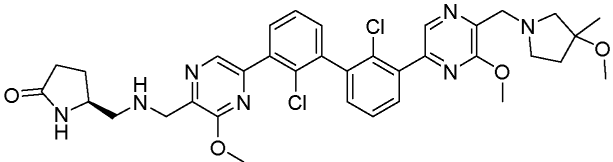
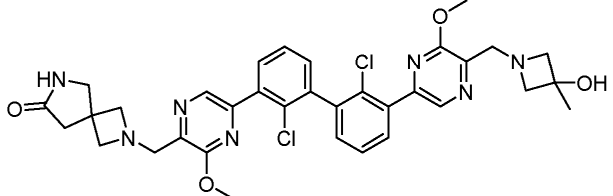
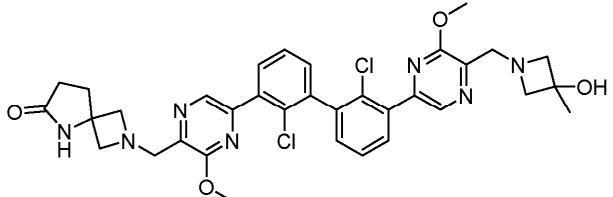
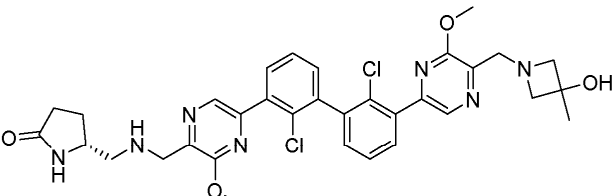
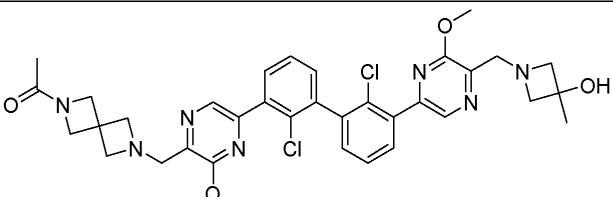
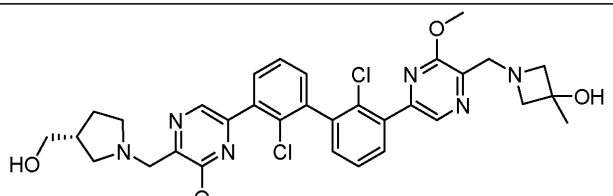
043283

413		721,3	2
414		727,1	2
415		771,3	2
416		705	2
417		699,1	2
418		685,1	2
419		752,2	2
420		686,1	2

421		711,2	2
422		685,1	2
423		694,2	2
424		711,2	2
425		685,1	2
426		664,1	2
427		678,2	2
428		698,2	2

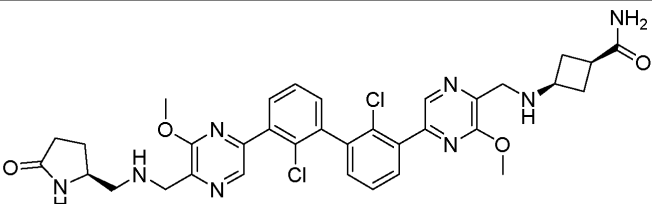
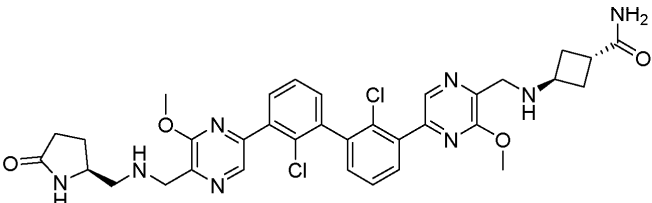
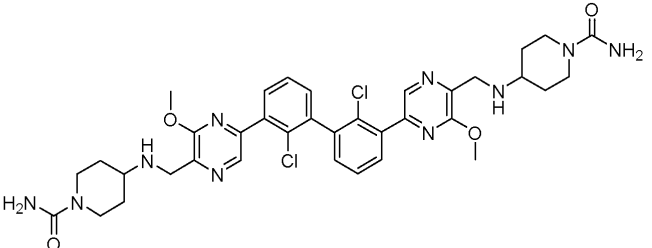
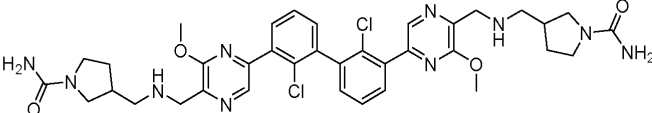
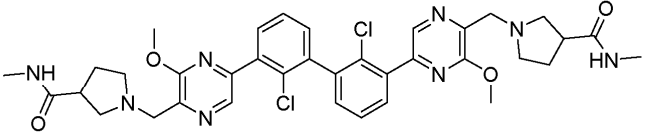
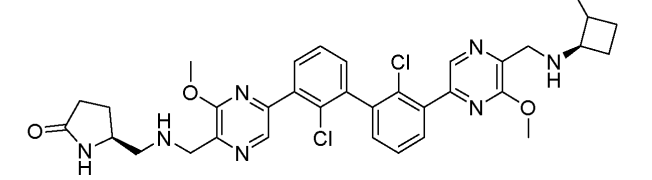
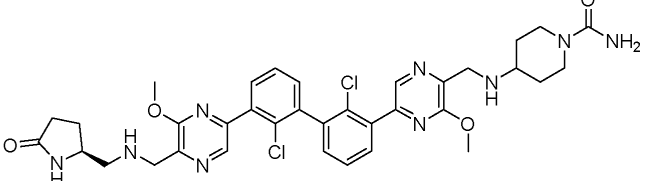
429		673	2
430		678,2	2
431		664,2	2
432		696,0	2
433		680,1	2
434		719,20	3
435		691,2	2

436		496,3	26
437		714,3	26
438		636,226	26
439		608,242	26
440		660,1	26
441		714,3	2
442		692,2	2

443		692,198	2
444		676,16	2
445		676,14	2
446		664,16	2
447		690,09	2
448		651,13	2

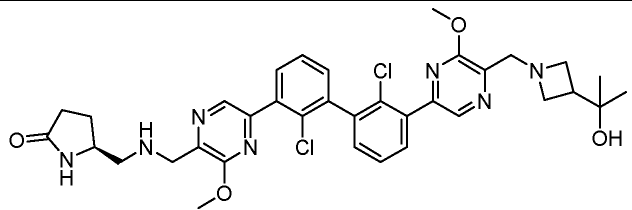
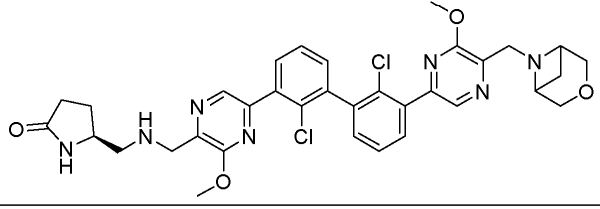
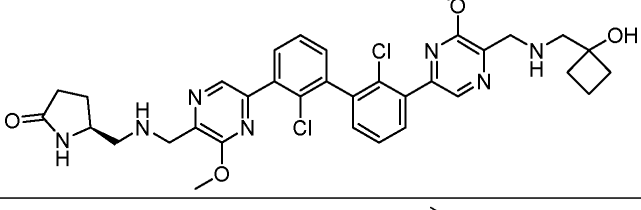
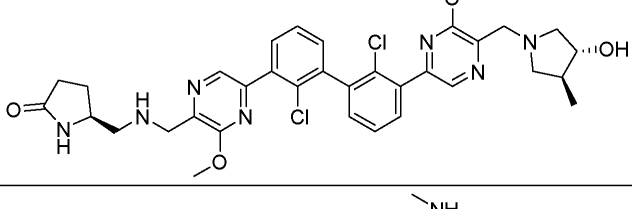
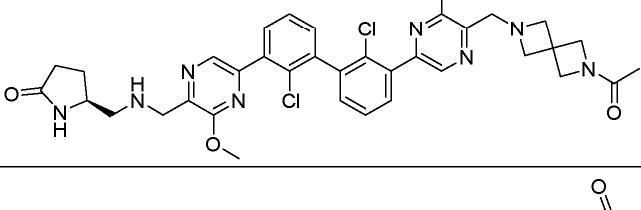
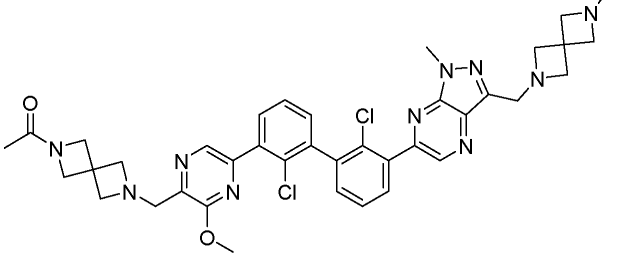
449		611,16	2
450		737,2	12
451		765,2	12
452		719,2	2
453		692,2	2
454		671,2	3
455		745,2	3

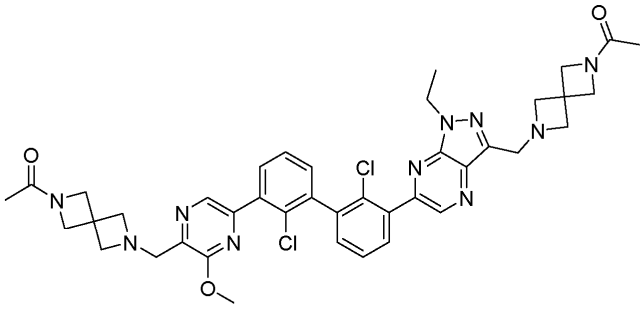
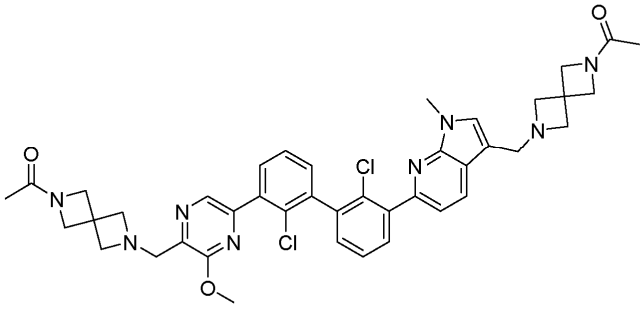
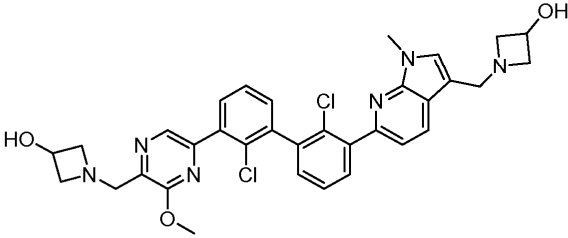
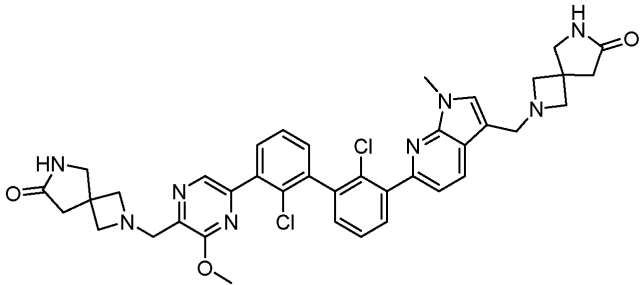
456		657,2	3
457		706,2	2
458		687,2	2
459		692,2	2
460		753,2	3
461		689,1	2
462		715,1	2
463		722,1	2

464		691,1	2
465		691,1	2
466		749,2	3
467		749,1	3
468		719,2	3
469		662,2	2
470		720,1	2

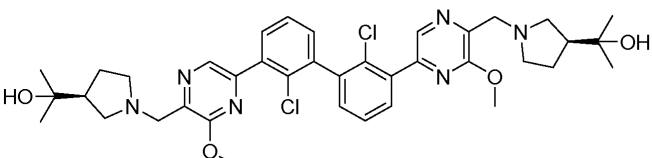
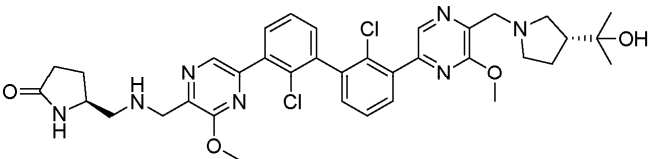
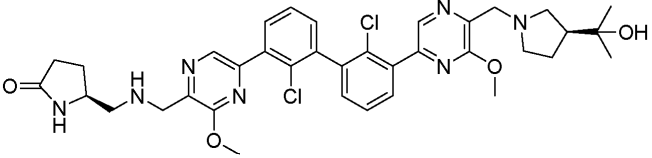
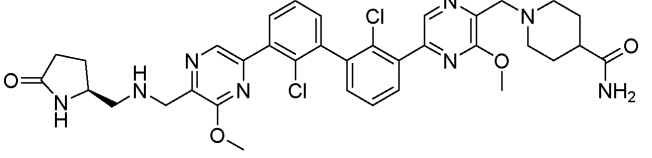
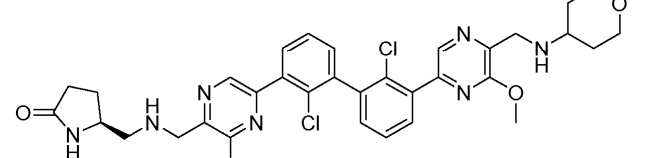
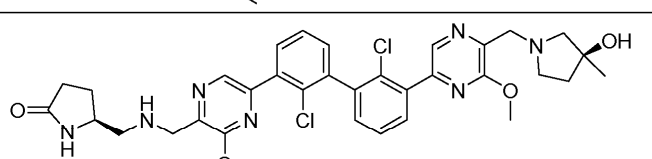
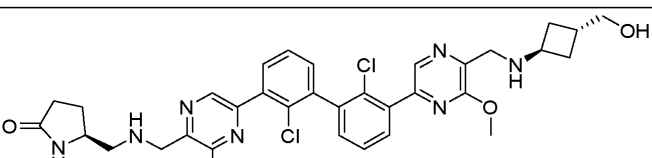
471		720,1	2
472		705,2	2
473		705,1	2
474		661,2	3
475		691,2	3
476		693,2	3
477		689,2	3

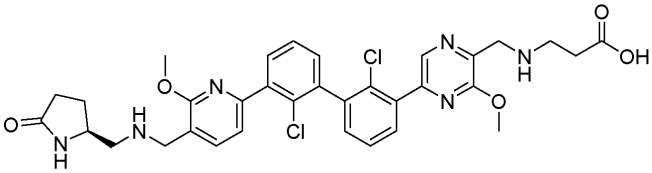
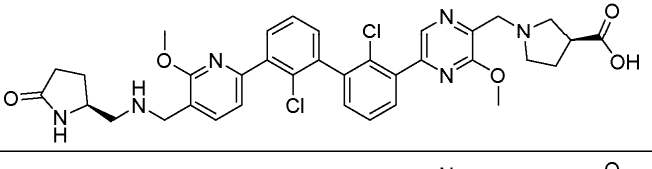
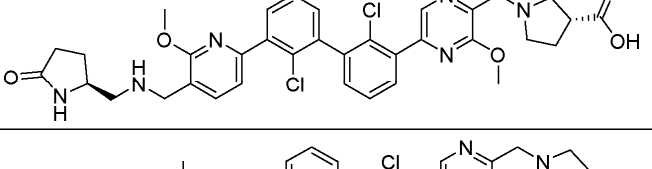
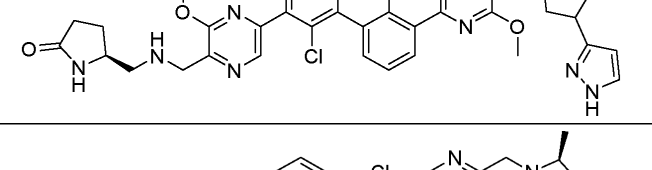
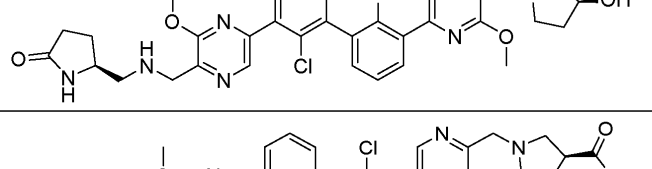
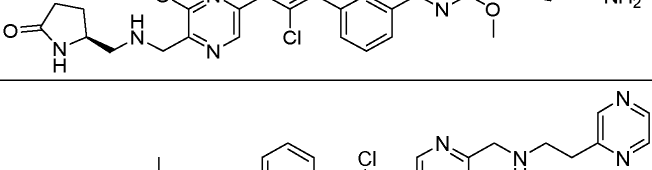
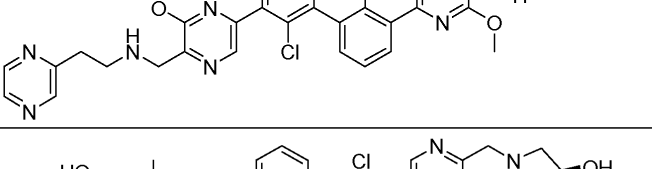
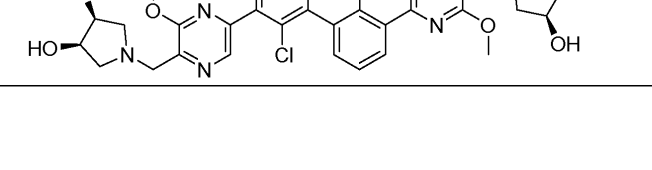
478		693,2	3
479		665,2	3
480		691,2	3
481		691,2	2
482		690,2	2
483		706,2	2

484		692,2	2
485		676,2	2
486		678,2	2
487		678,2	2
488		716,3	13
489		767,2	12

490		781,2	12
491		765,2	12
492		631,2	12
493		737,2	12

494		737,2	12
495		713,2	12
496		659,2	4
497		698,139	26
498		674,085	26
499		721,151	3

500		721,142	3
501		706,114	2
502		706,132	2
508		705,16	2
509		678,133	2
510		678,119	2
511		678,164	2

512		665,2	2
513		691,2	2
514		691,14	2
515		714,23	2
516		678,22	2
517		691,25	2
518		709,15	3
519		669,23	3

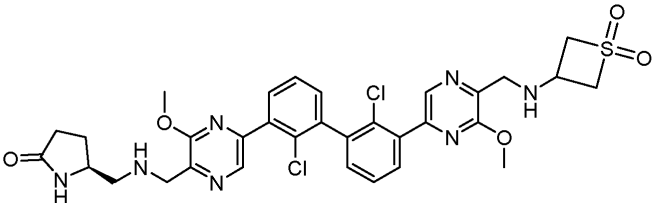
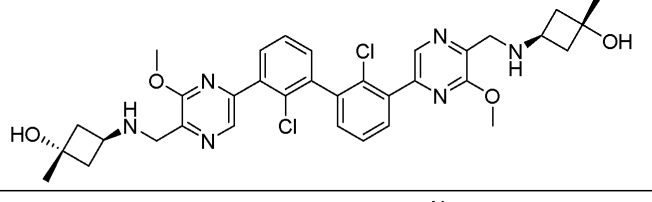
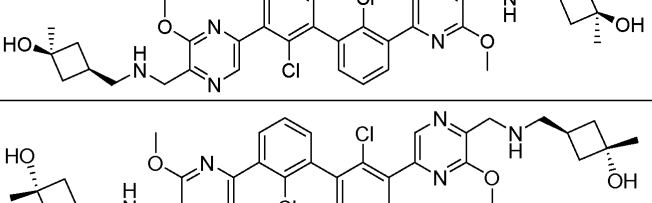
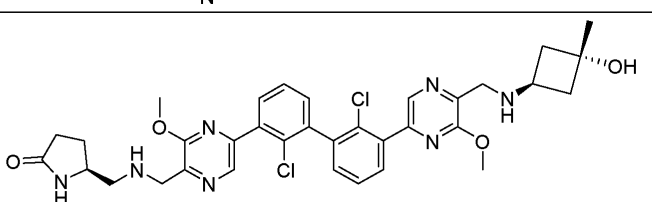
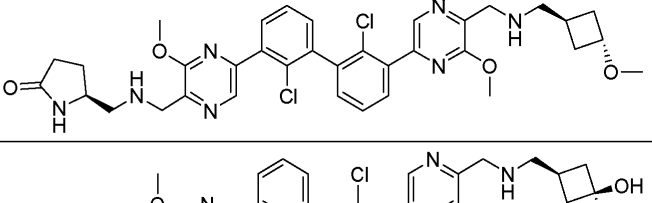
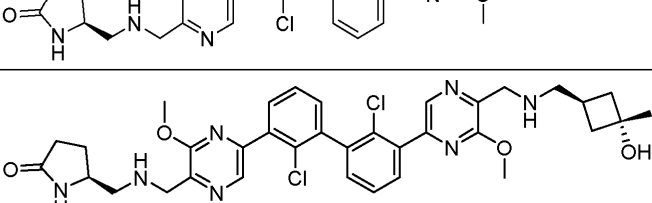
520		700,16	2
521		700,25	2
522		682,1	2
523		694,18	2
524		680,14	2
525		773,26	3
526		669,21	3
527		663,63	3

528		732,22	2
529		680,48	2
530		722,38	2
531		747,32	3
532		691,15	3
533		693,18	3
534		719,45	2
535		691,21	2

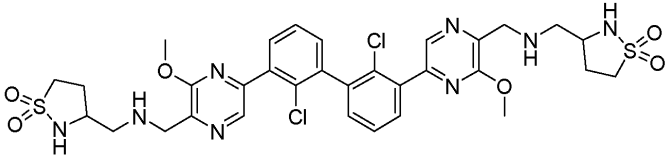
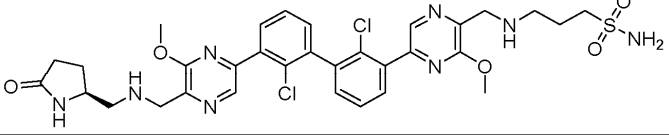
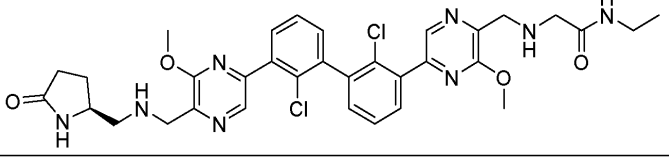
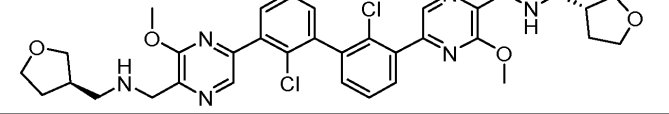
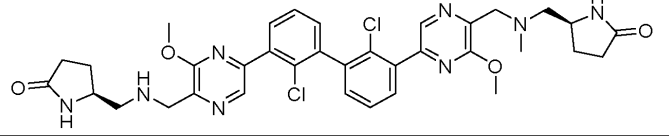
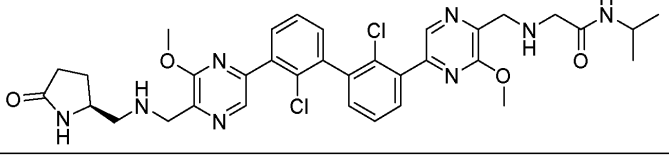
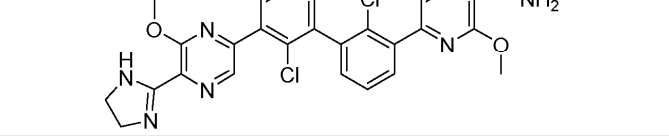
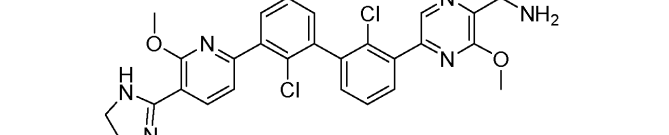
536		714,07	2
537		743,2	3
538		720,31	3
539		705,22	2
540		720,19	3
541		705,2	2
542		717,19	2

543		705,3	2
544		689,13	3
545		690,1	2
546		791,12	3
547		741,17	2
548		689,17	3
549		690,19	2
550		659,14	3
551		674,14	2

552		692,21	2
553		696,07	2
554		721,14	3
555		691,18	3
556		763,11	3
557		706,19	2
558		691,19	2
559		727,13	2

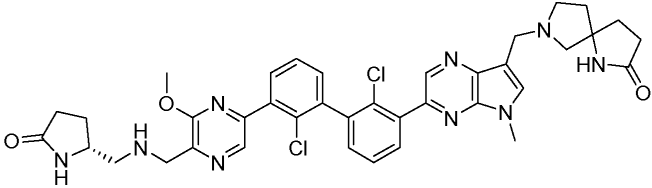
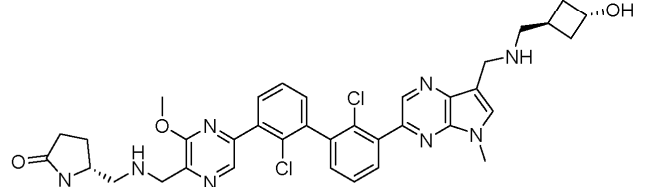
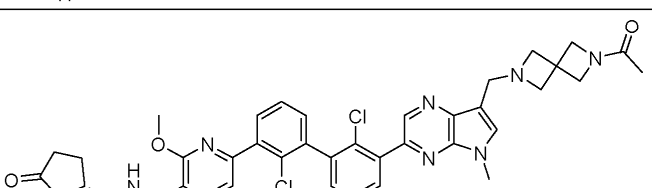
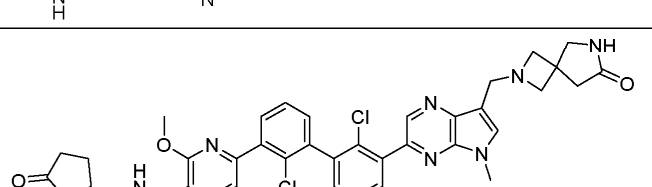
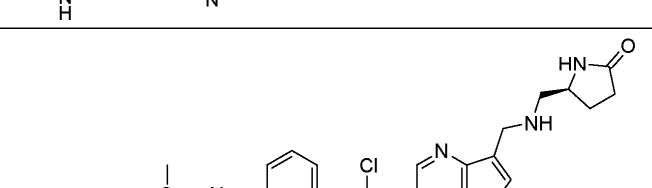
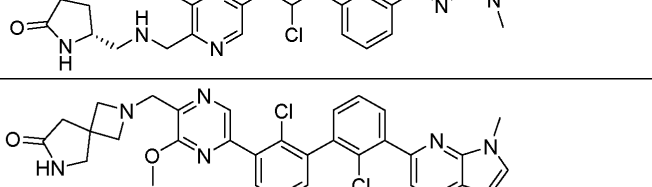
560		698,11	2
561		665,12	3
562		693,14	3
563		693,13	3
564		678,12	2
565		692,12	2
566		692,12	2
567		692,13	2

568		763,03	3
569		763,03	3
570		819,11	3
571		764,92	3
572		715,01	2
573		741,14	2
574		712,12	2
575		739,06	3

576		763,1	3
577		715,06	2
578		679,12	2
579		665,13	3
580		705,18	2
581		693,1	2
582		535,1	10
583		535,1	10

584		536,1	10
585		594,9	2
586		567,2	2
587		567,2	2
588		670,1	3
589		680,9	2
590		772,3	3
591		607,1	2
592		581,2	2

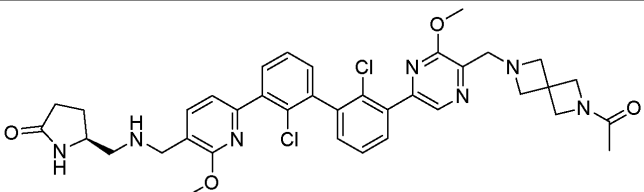
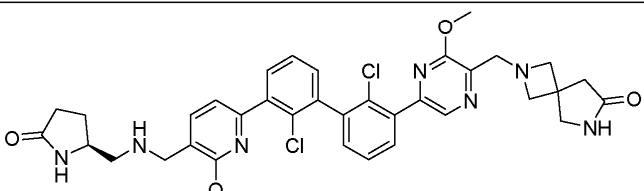
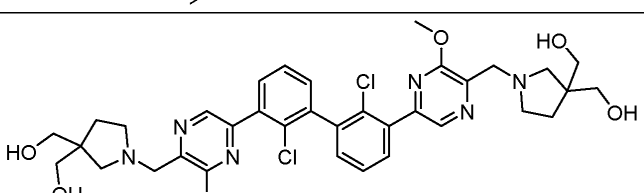
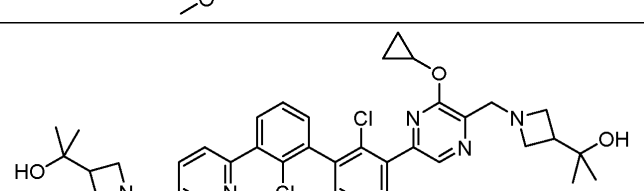
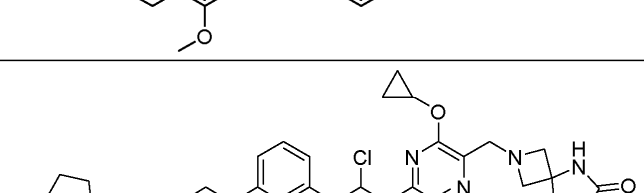
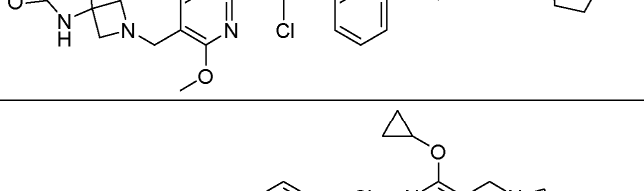
593		596,2	2
594		553	2
595		607	2
596		567	2
597		620,2	2
598		706	2
599		706	2
600		695,1	2
601		719,2	3

602		740,216	13
603		701,2	13
604		740,201	13
605		726,2	13
606		714,2	13
607		738,198	12

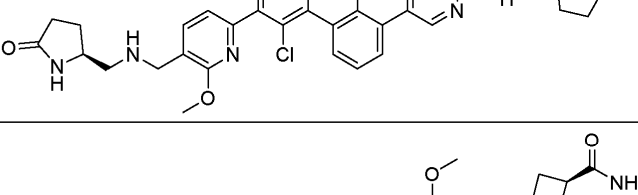
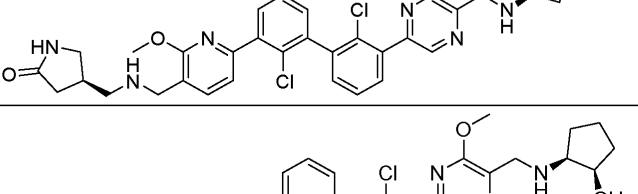
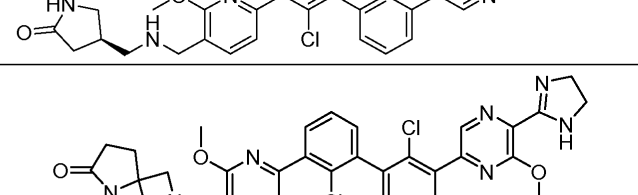
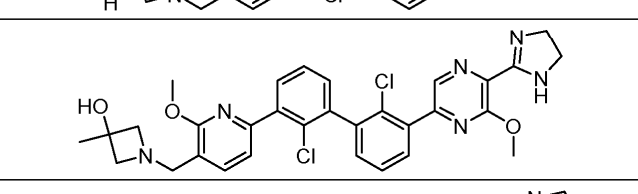
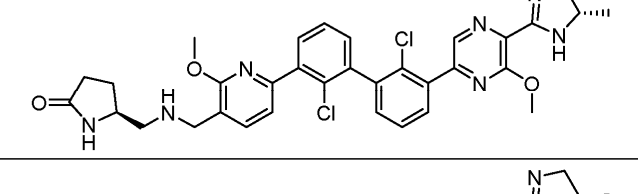
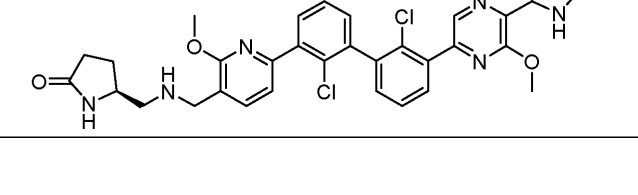
608		780,2	12
609		752,198	12
610		752,2	12
611		646,12	12
612		766,2	12
613		738,14	12
614		674,1	26

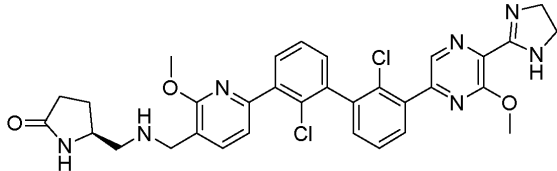
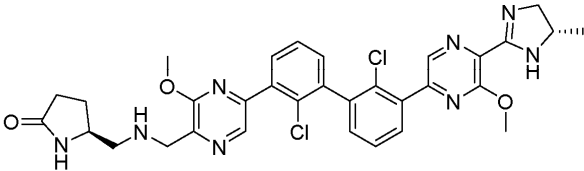
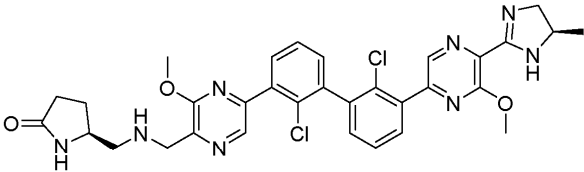
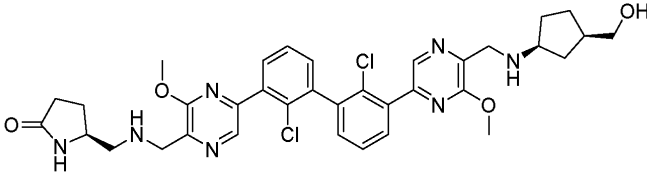
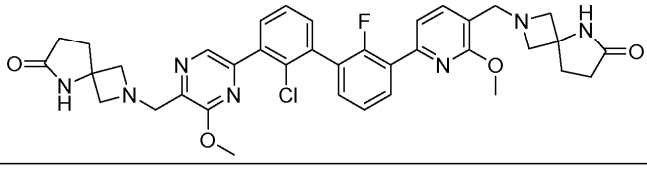
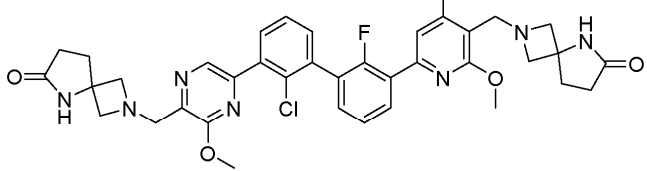
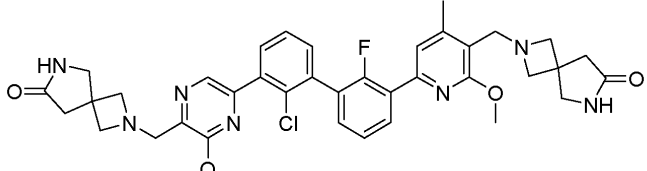
615		568,0	26
616		648,2	26
617		726,2	26
618		698,1	26
619		592,0	26
620		715,0	2
621		635,1	3
622		663,2	2
623		691,1	2
624		665,2	3

625		678,2	2
626		665,3	3
627		678,2	2
628		704,1	13
629		623,11	2
630		593,2	14
631		663,1	14

632		716,1	14
633		702,1	14
634		725,2	3
635		718,2	26
636		740,2	26
637		740,2	26

043283

638		716,3	26
639		690,2	14
640		677,2	14
641		644,168	10
642		605,182	10
643		646,196	10
644		646,211	10

645		632,19	10
646		647,195	10
647		647,209	10
648		692,175	2
649		698,096	26
650		712,055	26
651		712,082	26

652		691,07	13
653		730,12	13
654		760,96	13
655		745,1	13
656		677,33	14
657		723,1	3
658		691,14	2
659		705,17	2
660		719,8	3

661		691,16	3
662		723,389	1
663		747,2	3

Данные ЯМР для отдельных соединений приведены ниже в табл. 2.

Таблица 2

№	ЯМР
1	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,70 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,68 - 7,44 (m, 4H), 4,82 - 4,03 (m, 16H), 2,58 (d, J = 8,2 Гц, 4H), 2,46 (d, J = 8,0 Гц, 4H).
2	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (td, J = 7,2, 2,7 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 7,3, 2,2 Гц, 1H), 7,65 - 7,42 (m, 4H), 4,72 (s, 9H), 4,34 (d, J = 34,3 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 21,4 Гц, 9H).
3	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,67 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,65 - 7,41 (m, 4H), 4,72 (s, 6H), 4,39 (s, 6H), 4,14 (d, J = 21,3 Гц, 8H), 3,37 (s, 6H).
4	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,43 (m, 4H), 4,79 - 4,02 (m, 24H), 1,86 (s, 6H).
5	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,77 - 8,66 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,26 - 8,14 (m, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,43 (m, 4H), 4,49 (d, J = 6,5 Гц, 4H), 4,18 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 3,95 - 3,83 (m, 4H).

6	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,80 - 8,66 (m, 1H), 8,62 - 8,51 (m, 1H), 8,31 - 8,11 (m, 1H), 7,83 - 7,40 (m, 5H), 4,66 - 4,43 (m, 4H), 4,23 - 4,05 (m, 7H), 3,05 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 2,52 - 2,32 (m, 5H), 1,97 (d, J = 8,9 Гц, 2H).
7	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,25 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,75 (dt, J = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 7,63 (dq, J = 7,6, 4,0 Гц, 3H), 7,55 (ddd, J = 7,5, 5,7, 1,8 Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,22 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 4,01 (d, J = 7,8 Гц, 6H), 3,93 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 5H), 2,25 - 2,09 (m, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,78 (s, 1H).
8	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,23 (s, 1H), 8,56 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,76 (dt, J = 7,7, 2,0 Гц, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 7,9, 1,8 Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,02 (s, 6H), 3,94 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,80 (dd, J = 11,9, 6,3 Гц, 1H).
9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,26 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,6, 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 3H), 7,55 (ddd, J = 7,6, 5,1, 1,8 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,01 (d, J = 9,2 Гц, 6H), 3,94 (s, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,24 - 2,09 (m, 3H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,69 (s, 3H).
10	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,24 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 9,2, 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,51 (m, 6H), 4,65 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 4H), 1,78 (s, 1H).
11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,54 (s, 2H), 9,21 (s, 2H), 8,57 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,47 (s, 5H), 4,09 - 3,95 (m, 6H), 3,96 - 3,83 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,50 (dd, J = 9,4, 3,8 Гц, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,24 - 2,09 (m, 3H), 1,78 (s, 1H).
12	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,90 (s, 2H), 9,21 (s, 2H), 8,56 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,76 (dt, J = 7,6, 1,9 Гц, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,02 (s, 6H), 3,94 (s, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,85 - 1,75 (m, 1H).
13	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,25 (s, 2H), 9,14 (s, 1H), 8,55 (d, J = 16,1 Гц, 2H), 7,79 - 7,52 (m, 9H), 4,46 (s, 3H), 4,32 (s, 1H), 4,01 (m, 6H), 3,43 (s, 1H), 3,25 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,25 - 2,19 (m, 2H), 2,23 - 2,09 (m, 3H), 1,80 (dd, J = 11,8, 6,3 Гц, 1H).

14	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,48 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,74 (td, J = 7,4, 1,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,56 (m, 3H), 7,56 (ddd, J = 7,6, 3,0, 1,8 Гц, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,78 (d, J = 14,9 Гц, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,44 (d, J = 18,7 Гц, 5H), 4,35 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,92 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,52 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 3,29-3,10 (m, 2H) 2,29 - 2,09 (m, 5H), 1,94 (dd, J = 14,1, 7,1 Гц, 2H), 1,80 (dd, J = 12,1, 6,5 Гц, 1H).
15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,22 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,51 (m, 6H), 4,46 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,02 (s, 3), 3,99 (s, 3H), 3,94 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 8H), 1,80 (dd, J = 11,7, 6,4 Гц, 1H).
16	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,74 (td, J = 7,4, 1,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,52 (m, 5H), 6,07 (s, 1H), 4,75 - 4,67 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,12 (dd, J = 25,4, 6,6 Гц, 2H), 4,02 (d, J = 4,9 Гц, 6H), 3,94 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 3H), 1,80 (dd, J = 11,8, 6,5 Гц, 1H), 1,44 (d, J = 18,5 Гц, 3H).
17	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 1,8, 0,9 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 7,49 (ddd, J = 7,6, 2,5, 1,8 Гц, 2H), 4,53 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,51 - 4,38 (m, 3H), 4,12 (d, J = 3,1 Гц, 7H), 3,69 - 3,56 (m, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 4H), 2,50 - 2,35 (m, 3H), 2,22 (dt, J = 12,9, 7,8 Гц, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 - 1,92 (m, 3H), 1,88 - 1,77 (m, 1H).
21	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 7,7, 3,3, 1,7 Гц, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 7,8, 1,8 Гц, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,61 - 4,48 (m, 3H), 4,16 - 4,07 (m, 7H), 4,04 - 3,93 (m, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 3,67 (dd, J = 11,1, 7,2 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 12,9 Гц, 5H), 2,51 - 2,28 (m, 5H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,09 (dd, J = 14,4, 7,3 Гц, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 3H).
23	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 7,7, 4,3, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,94 (d, J = 15,4 Гц, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,54 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 0,8 Гц, 7H), 3,99 (dd, J = 11,7, 3,3 Гц, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 3H), 3,44 - 3,33 (m, 3H), 2,51 - 2,37 (m, 3H), 2,36 - 1,89 (m, 7H).
24	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 7,7, 4,4, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,94 (d, J = 15,4 Гц, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,13 (s, 7H), 3,99 (dd, J = 11,7, 3,2 Гц, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 3H), 3,44 - 3,33 (m, 4H), 2,51 - 2,36 (m, 3H), 2,36 - 1,89 (m, 6H).

28	^1H (MeOH- d_4 , 400 МГц, d): 8,58 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 7,74 (dd, 2H); 7,61 (td, 2H); 7,50 (dt, 2H); 4,61 (d, 2H); 4,56 (dd, 2H); 4,14 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 3,37 (m, 2H); 2,50 - 2,38 (m, 3H); 2,02 (d, 2H); 2,00 (m, 2H).
30	^1H (MeOH- d_4 , 400 МГц, d): 8,54 (s, 2H); 7,74 (dd, 2H); 7,68 (d, 2H); 7,61 (t, 2H); 7,50 (dd, 2H); 6,46 (d, 2H); 4,49 (s, 4H); 4,41 (s, 4H); 4,13 (s, 6H); 3,94 (s, 6H).
32	^1H (MeOH- d_4 , 400 МГц, d): 8,58 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,75 (dd, 2H); 7,62 (td, 2H); 7,48 (dt, 2H); 4,60 - 4,45 (m, 8H); 4,14 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,20 - 4,08 (m, 1H); 3,38 (m, 2H); 2,60 - 2,40 (m, 3H); 2,00 - 1,85 (m, 1H); 1,55 (t, 3H).
33	^1H (MeOH- d_4 , 400 МГц, d): 8,57 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,75 (dd, 2H); 7,62 (td, 2H); 7,48 (dt, 2H); 4,60 (broad s, 4H); 4,15 (broad s, 6H); 4,17 - 4,12 (m, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,38 (t, 1H); 3,28 (t, 2H); 2,50 - 2,38 (m, 3H); 2,05 - 1,95 (m, 2H).
35	^1H (MeOH- d_4 , 400 МГц, d): 8,52 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,72 (dd, 2H); 7,57 (td, 2H); 7,48 (dt, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,52 (broad s, 4H); 4,11 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,17 - 4,12 (m, 2H); 3,38 (m, 2H); 2,50 - 2,38 (m, 3H); 2,05 - 1,95 (m, 2H).
43	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (d, $J = 3,1$ Гц, 2H), 7,71 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 2H), 7,57 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,47 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 2H), 4,63 - 4,43 (m, 4H), 4,11 (s, 7H), 3,71 (td, $J = 6,8, 1,1$ Гц, 2H), 3,61 (td, $J = 6,7, 1,1$ Гц, 2H), 3,36 (h, $J = 5,4$ Гц, 2H), 2,53 - 2,26 (m, 3H), 2,05 - 1,89 (m, 1H).
44	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,20 (d, $J = 46,7$ Гц, 4H), 8,55 (d, $J = 13,3$ Гц, 2H), 7,75 (dt, $J = 7,6, 1,6$ Гц, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 3H), 7,56 (dt, $J = 7,6, 2,2$ Гц, 2H), 6,36 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,43 (dd, $J = 14,8, 8,9$ Гц, 5H), 4,02 (d, $J = 4,5$ Гц, 7H), 3,93 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,33 (q, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,27 - 3,02 (m, 5H), 2,27 - 2,09 (m, 3H), 1,79 (tt, $J = 11,1, 5,5$ Гц, 1H).
45	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,19 (d, $J = 49,3$ Гц, 5H), 8,56 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,75 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 2H), 7,69 - 7,50 (m, 7H), 7,12 (s, 1H), 4,62 - 4,34 (m, 5H), 4,02 (d, $J = 3,7$ Гц, 7H), 3,93 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 3,34 - 3,08 (m, 6H), 2,58 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H), 2,28 - 2,06 (m, 3H), 1,90 - 1,67 (m, 1H).
46	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (d, $J = 11,8$ Гц, 2H), 7,72 (ddd, $J = 7,7, 5,9, 1,7$ Гц, 2H), 7,58 (td, $J = 7,7, 1,0$ Гц, 2H), 7,48 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,52 (d, $J = 3,8$ Гц, 2H), 4,12 (s, 7H), 3,36 (h, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,52 - 2,29 (m, 3H), 2,04 - 1,90 (m, 1H).
47	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (d, $J = 2,3$ Гц, 2H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,57 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,48 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 2H), 4,63 - 4,45 (m, 6H), 4,11 (d, $J = 1,0$ Гц, 7H), 3,64 - 3,32 (m, 5H), 2,53 - 2,23 (m, 3H), 2,06 - 1,88 (m, 1H).

49	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 4H), 7,57 (td, J = 7,7, 0,7 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,11 (d, J = 3,8 Гц, 7H), 3,50 – 3,39 (m, 2H), 3,39 – 3,32 (m, 2H), 3,05 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 2,52 – 2,30 (m, 3H), 2,05 – 1,88 (m, 1H).
50	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 7,7, 4,2, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (td, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 2,3 Гц, 7H), 3,90 (s, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,52 – 2,30 (m, 3H), 2,07 – 1,86 (m, 1H).
72	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,01 (s, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,51 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 – 4,42 (m, 4H), 4,45 (s, 4H), 4,18 (q, J = 10,0, 9,5 Гц, 4H), 3,02 (s, 6H), 2,76 – 2,63 (m, 2H), 2,63 – 2,48 (m, 2H).
73	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,05 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 4,53 – 4,42 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,23 – 4,13 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,75 – 2,62 (m, 1H), 2,60 – 2,50 (m, 1H).
74	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,05 (s, 2H), 7,64 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,42 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,21 (s, 4H), 3,02 (s, 6H), 2,88 (s, 6H).
76	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,01 (s, 2H), 7,62 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,77 – 4,07 (m, 20H), 3,01 (s, 6H), 1,86 (s, 6H).
77	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,02 (s, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,81 – 3,88 (m, 14H), 3,01 (s, 6H).
78	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,02 (s, 2H), 7,62 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,73 – 4,13 (m, 12H), 3,91 – 3,59 (m, 4H), 3,02 (s, 6H), 2,90 – 2,67 (m, 4H).
79	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,02 (s, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,94 – 4,06 (m, 12H), 3,02 (s, 6H), 2,57 (t, J = 7,9 Гц, 4H), 2,42 (t, J = 7,9 Гц, 4H).
82	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,75 (s, 2H), 7,67 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,97 – 3,83 (m, 14), 2,92 (q, J = 7,5 Гц, 4H), 1,38 (t, J = 7,5 Гц, 6H).
83	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,76 (s, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,4, 1,8 Гц, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,64 – 4,29 (m, 8H), 3,90 – 3,60 (m, 4H), 2,97 – 2,72 (m, 8H), 1,39 (t, J = 7,5 Гц, 6H).

84	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,77 (s, 2H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,78 – 4,23 (m, 8H), 2,92 (q, J = 7,5 Гц, 4H), 2,58 (t, J = 7,9 Гц, 4H), 2,42 (t, J = 7,8 Гц, 4H), 1,40 (t, J = 7,5 Гц, 6H).
88	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,60 (s, 2H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,83 – 3,91 (m, 14), 2,69 (s, 6H).
89	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,60 (s, 2H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,68 – 4,27 (m, 8H), 3,88 – 3,55 (m, 4H), 2,93 – 2,71 (m, 4H), 2,70 (s, 6H).
90	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,60 (s, 2H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,72 – 4,18 (m, 8H), 2,70 (s, 6H), 2,57 (t, J = 7,9 Гц, 4H), 2,42 (t, J = 7,9 Гц, 4H).
93	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,75 (s, 2H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,85 – 4,63 (m, 8H), 4,46 – 4,22 (m, 4H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 2,63 (s, 6H).
100	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,64 - 7,49 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,97 - 3,93 (m, 14H), 3,05 (s, 6H).
101	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,33 (s, 2H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,53 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,81 (s, 4H), 4,57 - 4,17 (m, 8H), 3,86 - 3,59 (m, 4H), 3,05 (s, 12H), 2,90 - 2,66 (m, 4H).
102	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,65 - 7,48 (m, 3H), 7,45 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,62 - 4,12 (m, 8H), 3,90 - 3,58 (m, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,90 - 2,65 (m, 2H).
103	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,34 (s, 2H), 7,66 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,54 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,82 (s, 4H), 4,75 - 4,11 (m, 8H), 3,06 (s, 12H), 2,60 - 2,49 (m, 4H), 2,47 - 2,32 (m, 4H).
104	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,94 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,65 - 7,49 (m, 3H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,87 - 4,17 (m, 10H), 3,06 (s, 6H), 2,61 - 2,51 (m, 4H), 2,46 - 2,35 (m, 4H).
112	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,43 (s, 2H), 7,63 – 7,57 (m, 4H), 7,43 (dd, J = 5,2, 4,1 Гц, 2H), 4,83 – 4,00 (m, 14H), 4,10 (s, 6H).
113	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (s, 2H), 7,65 – 7,59 (m, 4H), 7,44 (dd, J = 5,8, 3,5 Гц, 2H), 4,60 – 4,43 (m, 4H), 4,18 – 4,05 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,37 – 3,30 (m, 4H), 2,54 – 2,34 (m, 6H), 2,06 – 1,93 (m, 2H).

114	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 – 7,40 (m, 7H), 4,74 (s, 2H), 4,61 – 4,29 (m, 4H), 4,18 (s, 4H), 4,10 (s, 6H), 3,83 – 3,65 (m, 2H), 2,89 – 2,59 (m, 2H).
116	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 – 7,40 (m, 7H), 4,83 – 4,21 (m, 7H), 4,18 (s, 4H), 4,10 (s, 6H).
120	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,74 (s, 4H), 4,69 – 4,19 (m, 8H), 4,11 (s, 6H), 3,89 – 3,60 (m, 4H), 2,97 – 2,54 (m, 4H).
121	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,82 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,65 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,57 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,64 – 4,51 (m, 2H), 4,32 – 4,23 (m, 2H), 4,26 (s, 6H), 3,73 (dd, J = 11,7, 8,0 Гц, 2H), 1,50 (d, J = 6,4 Гц, 6H).
122	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,47 (s, 1H), 7,79 – 7,03 (m, 9H), 4,56 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).
123	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,47 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,59 – 7,40 (m, 5H), 7,37 (dd, J = 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,61 – 4,19 (m, 10H), 4,11 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,85 – 3,60 (m, 4H), 2,92 – 2,66 (m, 4H).
124	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,61 – 7,41 (m, 5H), 7,38 (dd, J = 7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,83 – 4,23 (m, 12H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,63 – 2,33 (m, 8H).
125	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,62 – 7,42 (m, 5H), 7,38 (dd, J = 7,4, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,58 – 4,44 (m, 2H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,12 – 4,01 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,39 – 3,17 (m, 4H), 2,51 – 2,27 (m, 6H), 2,08 – 1,72 (m, 2H).
126	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,60 – 7,50 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,60 – 4,43 (m, 2H), 4,41 – 4,26 (m, 2H), 4,12 – 4,00 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,38 – 3,20 (m, 4H), 2,54 – 2,24 (m, 6H), 2,10 – 1,76 (m, 2H).
130	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,75 – 4,55 (m, 6H), 4,11 (s, 6H), 4,06 – 3,28 (m, 8H), 2,49 – 2,00 (m, 4H).
131	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,81 – 3,95 (m, 14H), 4,10 (s, 6H).

133	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,82 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,65 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,57 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,59 – 4,49 (m, 2H), 4,26 (s, 6H), 4,22 (t, J = 11,9 Гц, 2H), 4,05 (dd, J = 11,8, 7,5 Гц, 2H), 3,85 (dd, J = 11,8, 3,6 Гц, 2H), 3,72 (dd, J = 11,8, 3,6 Гц, 2H).
134	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,82 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,65 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,57 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 4,63 – 4,43 (m, 2H), 4,26 (s, 6H), 4,22 (t, J = 11,9 Гц, 2H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 11,8, 3,7 Гц, 2H), 3,72 (dd, J = 11,8, 3,6 Гц, 2H).
136	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,49 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,74 (s, 4H), 4,69 – 4,18 (m, 8H), 4,12 (s, 6H), 2,63 – 2,52 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,7 Гц, 2H).
137	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,49 (s, 4H), 4,40 (ddd, J = 9,8, 6,3, 2,9 Гц, 2H), 4,11 (s, 6H), 3,41 (dd, J = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 3,21 (dd, J = 12,6, 9,8 Гц, 2H), 2,59 (d, J = 6,3 Гц, 4H).
138	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,45 (m, 4H), 4,18 – 4,07 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,39 – 3,31 (m, 4H), 2,53 – 2,25 (m, 6H), 2,08 – 1,81 (m, 2H).
139	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,58 – 4,47 (m, 4H), 4,18 – 4,07 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,42 – 3,27 (m, 4H), 2,54 – 2,25 (m, 6H), 2,08 – 1,83 (m, 2H).
140	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,49 (s, 6H), 4,11 (s, 8H), 3,91 – 3,87 (m, 4H), 3,37 – 3,27 (m, 4H).
141	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,82 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,65 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,57 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,26 (s, 6H), 4,15 (s, 8H).
156	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,78 – 7,30 (m, 7H), 4,60 – 4,40 (m, 4H), 4,30 – 3,87 (m, 11H), 3,63 – 3,36 (m, 4H), 2,57 – 2,29 (m, 3H), 2,05 – 1,89 (m, 1H), 1,32 (d, J = 10,3 Гц, 3H).
157	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 – 7,34 (m, 7H), 4,62 – 4,04 (m, 15H), 3,38 (d, J = 4,3 Гц, 5H), 2,53 – 2,33 (m, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 1H).

158	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,81 - 7,34 (m, 7H), 4,63 - 4,44 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,20-4,05 (m, 7H), 3,50 - 3,35 (m, 6H), 2,53 - 2,31 (m, 3H), 2,10 - 1,72 (m, 5H), 1,31 (s, 3H).
159	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,63 - 7,34 (m, 5H), 4,61 - 4,35 (m, 4H), 4,13 (d, J = 13,6 Гц, 7H), 3,92 - 3,11 (m, 6H), 2,52 - 1,92 (m, 6H), 1,48 (s, 3H).
160	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72 (ddd, J = 10,6, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,65 - 7,36 (m, 5H), 4,62 - 4,49 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,20-4,04(m, 7H), 3,62 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 2H), 3,21 - 3,07 (m, 2H), 2,55 - 2,34 (m, 3H), 2,12 - 1,44 (m, 6H).
161	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 (ddd, J = 16,8, 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,66 - 7,31 (m, 5H), 4,64 - 4,50 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,20-4,04 (m, 7H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,0 Гц, 2H), 2,55 - 2,33 (m, 3H), 2,06 - 1,97 (m, 1H).
162	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,79 - 7,32 (m, 7H), 4,63 - 4,46 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,13 (d, J = 12,1 Гц, 9H), 3,50 (td, J = 12,1, 2,1 Гц, 3H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 2H), 2,60 - 2,32 (m, 3H), 2,15 (dd, J = 12,0, 3,9 Гц, 2H), 2,08 - 1,90 (m, 1H), 1,76 (qd, J = 12,2, 4,7 Гц, 2H).
163	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72 (ddd, J = 10,3, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,66 - 7,35 (m, 5H), 4,62 - 4,48 (m, 2H), 4,43 (d, J = 21,3 Гц, 2H), 4,21-4,04 (m, 7H), 3,66 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 3,23 - 3,10 (m, 2H), 2,75 - 1,85 (m, 9H).
164	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,81 - 7,30 (m, 7H), 4,82 - 4,29 (m, 7H), 4,13 (d, J = 15,8 Гц, 9H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,57 - 2,30 (m, 3H), 2,07 - 1,87 (m, 1H).
165	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,79 - 7,33 (m, 7H), 4,65 - 4,50 (m, 3H), 4,48 - 4,30 (m, 2H), 4,27 - 4,06 (m, 9H), 4,02 (dd, J = 11,0, 3,2 Гц, 1H), 3,73 (dt, J = 5,7, 2,8 Гц, 1H), 3,63 (dd, J = 9,8, 4,4 Гц, 1H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 2H), 2,56 - 2,31 (m, 3H), 2,12 - 1,90 (m, 1H).
166	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 - 7,33 (m, 7H), 4,63 - 4,48 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,26 (tt, J = 8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 8,2 Гц, 7H), 3,90 (dd, J = 11,7, 7,6 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 11,7, 4,0 Гц, 1H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 2H), 2,93 (dd, J = 17,8, 8,8 Гц, 1H), 2,59 (dd, J = 17,8, 4,7 Гц, 1H), 2,54 - 2,30 (m, 3H), 2,00 (ddd, J = 13,1, 5,7, 3,5 Гц, 1H).

167	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,79 - 7,35 (m, 7H), 4,63 - 4,47 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,26 (dt, J = 8,2, 4,2 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 8,2 Гц, 7H), 3,90 (dd, J = 11,6, 7,6 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 11,6, 3,9 Гц, 1H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 2H), 2,93 (dd, J = 17,8, 8,8 Гц, 1H), 2,59 (dd, J = 17,8, 4,7 Гц, 1H), 2,54 - 2,36 (m, 3H), 2,07 - 1,94 (m, 1H).
168	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,37 (m, 7H), 4,62 - 4,33 (m, 9H), 4,13 (d, J = 12,3 Гц, 6H), 3,83 (s, 2H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 2H), 2,58 - 2,35 (m, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H).
169	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,79 - 7,30 (m, 7H), 4,61 - 4,48 (m, 3H), 4,38 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,22 (dd, J = 10,6, 8,6 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 11,1 Гц, 7H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 2,66 (ddt, J = 8,7, 6,5, 3,3 Гц, 1H), 2,54 - 2,35 (m, 3H), 2,33 - 2,18 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H).
170	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 - 7,31 (m, 7H), 4,65 - 4,46 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,20 - 3,97 (m, 10H), 3,88 (dd, J = 10,8, 5,7 Гц, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 6,2, 5,3 Гц, 2H), 2,56 - 2,34 (m, 4H), 2,22 - 1,96 (m, 2H).
171	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 (ddd, J = 19,1, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,63 - 7,33 (m, 5H), 4,62 - 4,48 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,22 - 3,96 (m, 10H), 3,88 (dd, J = 10,8, 5,7 Гц, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 2H), 2,57 - 2,37 (m, 4H), 2,21 - 1,96 (m, 2H).
172	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,1 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 4,62 - 4,48 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,24 - 4,05 (m, 8H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,27 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 2,66 - 2,14 (m, 6H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,85 - 1,67 (m, 2H).
173	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 7,5, 5,6, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (td, J = 7,7, 2,7 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,75 (d, J = 9,9 Гц, 4H), 4,64 - 4,49 (m, 2H), 4,41 (s, 3H), 4,27-4,03 (m, 7H), 3,39 (t, J = 5,3 Гц, 5H), 2,57 - 2,34 (m, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 1H).
174	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 7,75 (dt, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,6, 0,9 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 4,81 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,62 - 4,47 (m, 2H), 4,19-4,04 (m, 7H), 4,07 - 3,47 (m, 3H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 3,29-3,11 (m, 1H), 2,57 - 1,97 (m, 6H), 1,49 (d, J = 1,6 Гц, 3H).

175	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,73 (tt, J = 6,3, 1,6 Гц, 2H), 7,60 (td, J = 7,6, 3,0 Гц, 2H), 7,50 (dt, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 4,70 (d, J = 19,7 Гц, 2H), 4,55 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,53 - 4,43 (m, 1H), 4,26 - 4,06 (m, 9H), 4,02 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,0 Гц, 2H), 2,60 - 2,35 (m, 3H), 2,13 - 1,93 (m, 1H), 1,35 (d, J = 32,2 Гц, 3H).
176	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 7,2, 5,3, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (td, J = 7,7, 3,0 Гц, 2H), 7,50 (dt, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 4,71 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 4,59 - 4,22 (m, 6H), 4,19-4,07 (m, 7H), 3,79 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,27 - 3,03 (m, 1H), 2,60 - 2,33 (m, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 1H).
177	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 5,25 (d, J = 53,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,22-4,10 (m, 7H), 4,03 - 3,85 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,71 - 1,78 (m, 10H).
178	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 5,14-4,97 (m, 1H), 4,63 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,55 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,15 (s, 7H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,44 (q, J = 11,9, 10,7 Гц, 3H), 1,99 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 1,64 - 1,24 (m, 2H).
179	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,64 - 4,44 (m, 4H), 4,21-4,08(m, 7H), 3,38 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,13 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 2,52 - 2,33 (m, 3H), 1,98 (dd, J = 11,8, 6,5 Гц, 1H), 1,29 - 1,12 (m, 1H), 0,84 - 0,71 (m, 2H), 0,49 (d, J = 5,0 Гц, 2H).
185	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,15 (m, 7H), 3,83 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,53 - 2,36 (m, 5H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,03 (dtd, J = 23,7, 9,1, 4,9 Гц, 3H).
186	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,61 (td, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 7,52 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 4,50 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,14 (s, 5H), 3,95 (q, J = 7,4 Гц, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,53 - 2,36 (m, 3H), 2,17 (dq, J = 15,7, 7,8 Гц, 1H), 2,02 (ddtd, J = 17,9, 13,6, 9,8, 9,2, 4,4 Гц, 3H), 1,85 (ddd, J = 13,2, 9,4, 5,0 Гц, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,68 - 1,55 (m, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 1H).

187	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (t, J = 1,4 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,1 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,66 – 4,49 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,53 – 2,36 (m, 3H), 1,99 (ddt, J = 14,3, 10,3, 4,7 Гц, 2H), 1,85 (td, J = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,97 (m, 1H), 0,85 (m, 1H).
188	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 2H), 7,76 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,74 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,61 – 4,49 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,14 (s, 4H), 4,12 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,93 (d, J = 23,2 z, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,41 – 3,36 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,53 – 2,35 (m, 3H), 2,17 (s, 1H), 2,06 – 1,91 (m, 1H).
189	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 2H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 4,53 (s, 4H), 4,44 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 4,20 (t, J = 9,4 Гц, 2H), 4,15 (s, 6H), 4,06 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 2H), 3,86 (dd, J = 10,3, 5,6 Гц, 2H), 3,54 (d, J = 7,5 Гц, 4H), 3,21 – 3,08 (m, 2H), 1,89 (s, 6H).
190	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (dd, J = 7,9, 1,8 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,37 (s, 4H), 4,32 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,14 (s, 6H), 4,08 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,93 (q, J = 8,2 Гц, 2H), 2,74 (dt, J = 12,6, 9,9 Гц, 4H), 2,53 (t, J = 10,8 Гц, 4H), 1,92 – 1,84 (m, 6H).
191	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,52 (dd, J = 7,4, 1,7 Гц, 2H), 4,62 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,46 – 4,32 (m, 3H), 4,15 (s, 7H), 3,38 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 2,44 (h, J = 7,4, 6,9 Гц, 3H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,95 (s, 3H).
192	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,62 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,15 (m, 5H), 4,14 (m, 5H), 3,39 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 2,55 – 2,33 (m, 3H), 1,99 (q, J = 10,0 Гц, 1H), 1,89 (s, 3H).
193	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,78 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,15 (s, 7H), 4,00 (s, 2H), 3,54 (m, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,63 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 2,55 – 2,34 (m, 3H), 2,27 (m, 3H), 1,99 (d, J = 8,1 Гц, 1H).

194	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,65 – 4,46 (m, 4H), 4,26 – 4,02 (m, 8H), 3,93 (dd, J = 13,1, 7,3 Гц, 1H), 3,79 (dd, J = 16,3, 10,4 Гц, 1H), 3,71 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 2,55 – 2,42 (m, 3H), 2,42 – 2,19 (m, 1H), 2,12 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 1,99 (d, J = 9,4 Гц, 1H).
195	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (s, 7H), 3,69 (s, 1H), 3,38 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 2,44 (q, J = 11,8, 10,7 Гц, 3H), 2,31 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 2,10 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,99 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,64 (q, J = 12,7 Гц, 2H), 1,39 (q, J = 15,5, 14,2 Гц, 3H).
196	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 2H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,15 (s, 7H), 3,67 (dd, J = 10,3, 8,1 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 3,01 (p, J = 7,4 Гц, 1H), 2,63 (dd, J = 16,9, 8,8 Гц, 1H), 2,47 (td, J = 17,7, 16,9, 9,4 Гц, 3H), 2,32 (dd, J = 16,9, 7,5 Гц, 1H), 1,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H).
197	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,21 – 4,11 (m, 7H), 4,02 (s, 5H), 3,38 (s, 1H), 2,46 (dd, J = 12,0, 7,4 Гц, 4H), 2,41 – 2,21 (m, 1H), 2,00 (d, J = 11,7 Гц, 1H).
198	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,55 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 2,1 Гц, 7H), 3,37 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,01 (m, 5H).
199	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 4,56 (d, J = 3,3 Гц, 4H), 4,35 (m, 1H), 4,21 – 4,04 (m, 7H), 3,92 (dd, J = 11,5, 7,7 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 11,6, 4,0 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 2,94 (dd, J = 17,7, 8,8 Гц, 1H), 2,66 (dd, J = 17,7, 4,9 Гц, 1H), 2,54 – 2,36 (m, 3H), 2,06 – 1,92 (m, 1H).
200	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,62 – 4,50 (m, 4H), 4,35 (s, 1H), 4,15 (m, 7H), 3,92 (dd, J = 11,5, 7,7 Гц, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,38 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 2,93 (dd, J = 17,6, 8,7 Гц, 1H), 2,66 (dd, J = 17,7, 4,9 Гц, 1H), 2,55 – 2,34 (m, 3H), 2,00 (d, J = 12,4 Гц, 1H).
201	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,57 – 7,48 (m, 4H), 4,58 (s, 2H), 4,56 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 1,9 Гц, 7H), 3,72 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 3,59 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 3,38 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 2,55 – 2,34 (m, 3H), 2,02 (dd, J = 19,7, 9,9 Гц, 1H).

202	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,3, 1,7 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,15 (m, 7H), 3,92 (s, 1H), 3,47 – 3,35 (m, 5H), 2,53 – 2,40 (m, 5H), 2,35 (dd, J = 15,0, 6,8 Гц, 1H), 1,97 (q, J = 12,1, 10,3 Гц, 2H), 1,88 (dd, J = 13,0, 8,8 Гц, 1H).
203	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,76 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 7,62 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,15 (s, 6H), 3,77 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,53 – 2,37 (m, 5H), 2,21 (s, 1H), 2,09 (s, 8H), 1,98 (m, J = 9,0 Гц, 1H).
204	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,15 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 4,06 (m, 1H), 4,00 – 3,77 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,38 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,44 (q, J = 11,7, 10,6 Гц, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,06 – 1,93 (m, 4H).
205	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,56 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4,30 (t, J = 14,4 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 3,78 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 3H), 2,54 – 2,40 (m, 3H), 2,36 (d, J = 18,0 Гц, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,08 – 1,94 (m, 1H), 1,90 (d, J = 11,9 Гц, 3H), 1,78 – 1,55 (m, 1H).
206	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,72 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 4,64 – 4,48 (m, 4H), 4,15 (d, J = 1,8 Гц, 8H), 3,67 – 3,54 (m, 1H), 3,38 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,24 (t, J = 13,2 Гц, 1H), 2,72 (dd, J = 14,4, 11,7 Гц, 1H), 2,55 – 2,36 (m, 3H), 2,30 (t, J = 15,4 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (q, J = 10,1 Гц, 1H), 1,73 (tt, J = 12,2, 6,1 Гц, 1H), 1,65 – 1,54 (m, 1H).
207	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,74 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,15 (d, J = 1,8 Гц, 7H), 3,90 (s, 2H), 3,38 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 2,53 – 2,32 (m, 3H), 2,06 – 1,93 (m, 1H).
208	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 8,0, 1,7 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,14 (s, 4H), 4,08 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,38 (d, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,90 – 1,84 (m, 3H).

209	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (s, 2H), 7,73 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,60 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,65 (s, 4H), 4,47 (m 8H), 4,23 (m, 4H), 4,14 (s, 6H), 1,89 (s, 6H).
221	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,74 (dt, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 2H), 7,61 (td, $J = 7,6, 1,1$ Гц, 2H), 7,51 (dt, $J = 7,6, 1,5$ Гц, 2H), 4,62 – 4,48 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 3,9$ Гц, 6H), 3,85 (q, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,47 – 3,33 (m, 7H), 2,58 – 2,33 (m, 5H), 2,17 – 2,07 (m, 4H), 2,05 – 1,93 (m, 1H).
222	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,59 – 8,51 (m, 2H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,60 (td, $J = 7,7, 1,5$ Гц, 2H), 7,51 (dt, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 2H), 4,62 – 4,45 (m, 4H), 4,15 (d, $J = 1,2$ Гц, 6H), 3,95 (q, $J = 6,6, 6,1$ Гц, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 3,48 – 3,33 (m, 5H), 2,79 – 2,54 (m, 3H), 2,53 – 2,07 (m, 6H), 2,08 – 1,93 (m, 2H).
224	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,58 (d, $J = 9,2$ Гц, 2H), 7,75 (ddd, $J = 7,3, 5,4, 1,7$ Гц, 2H), 7,61 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 5,02 (d, $J = 15,6$ Гц, 1H), 4,69 – 4,58 (m, 1H), 4,55 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 4,15 (d, $J = 3,1$ Гц, 7H), 4,06 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 4,02 – 3,87 (m, 3H), 3,51 – 3,45 (m, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 4H), 2,63 – 2,47 (m, 2H), 2,50 – 2,36 (m, 4H), 2,05 – 1,94 (m, 2H).
225	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,74 (ddd, $J = 7,4, 5,5, 1,8$ Гц, 2H), 7,60 (td, $J = 7,6, 2,9$ Гц, 2H), 7,50 (dt, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,62 – 4,44 (m, 3H), 4,31 – 4,23 (m, 2H), 4,14 (d, $J = 7,7$ Гц, 7H), 4,08 – 3,98 (m, 2H), 3,51 – 3,33 (m, 5H), 3,20 – 3,07 (m, 1H), 2,54 – 2,36 (m, 4H), 2,08 – 1,90 (m, 3H).
227	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,56 (d, $J = 1,0$ Гц, 2H), 7,75 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 2H), 7,61 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 4,63 – 4,48 (m, 4H), 4,15 (d, $J = 1,0$ Гц, 6H), 3,90 – 3,53 (m, 4H), 3,49 – 3,33 (m, 3H), 3,28 – 3,18 (m, 1H), 2,85 – 2,65 (m, 1H), 2,54 – 2,36 (m, 4H), 2,28 (ddd, $J = 24,7, 12,2, 5,2$ Гц, 1H), 2,09 (d, $J = 3,4$ Гц, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,99 – 1,76 (m, 1H).
228	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,74 (dt, $J = 7,6, 1,4$ Гц, 2H), 7,61 (td, $J = 7,7, 1,1$ Гц, 2H), 7,51 (dt, $J = 7,6, 1,6$ Гц, 2H), 4,62 – 4,48 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 3,3$ Гц, 7H), 3,87 (p, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,28 (d, $J = 10,8$ Гц, 5H), 2,63 – 2,21 (m, 6H), 2,08 – 1,93 (m, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 2H).
229	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,58 (d, $J = 13,1$ Гц, 2H), 7,75 (ddd, $J = 5,7, 4,6, 2,5$ Гц, 2H), 7,61 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,52 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 2H), 4,63 – 4,52 (m, 3H), 4,50 (d, $J = 15,9$ Гц, 1H), 4,14 (d, $J = 3,0$ Гц, 6H), 3,93 (s, 1H), 3,70 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,62 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 3H), 3,27 (d, $J = 12,3$ Гц, 2H), 2,54 – 2,33 (m, 3H), 2,15 – 1,93 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,72 (d, $J = 14,3$ Гц, 1H), 1,08 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

231	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,58 (d, <i>J</i> = 15,0 Гц, 2H), 7,75 (ddd, <i>J</i> = 7,3, 5,4, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 1,8, 0,8 Гц, 2H), 4,63 – 4,48 (m, 4H), 4,14 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 7H), 3,78 (d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 3,67 (d, <i>J</i> = 12,6 Гц, 1H), 3,49 – 3,33 (m, 3H), 2,99 (t, <i>J</i> = 12,5 Гц, 1H), 2,54 – 2,36 (m, 4H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,80 (m, 3H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H).
232	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,57 (d, <i>J</i> = 4,2 Гц, 2H), 7,75 (dt, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,61 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,82 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 2H), 4,63 – 4,48 (m, 2H), 4,49 – 4,37 (m, 2H), 4,15 (s, 6H), 3,74 – 3,64 (m, 5H), 3,44 – 3,32 (m, 4H), 2,55 – 2,35 (m, 4H), 2,08 – 1,93 (m, 2H).
234	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 5,5, 1,8 Гц, 2H), 7,60 (td, <i>J</i> = 7,7, 2,2 Гц, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 4,76 (d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 3H), 4,62 – 4,45 (m, 4H), 4,34 (t, <i>J</i> = 10,9 Гц, 2H), 4,14 (d, <i>J</i> = 4,1 Гц, 6H), 4,03 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,90 – 3,82 (m, 2H), 3,41 – 3,33 (m, 3H), 2,52 – 2,36 (m, 3H), 2,31 (s, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H).
235	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,56 (d, <i>J</i> = 5,3 Гц, 2H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 1,7, 0,8 Гц, 2H), 4,62 – 4,48 (m, 4H), 4,15 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 6H), 3,61 (dd, <i>J</i> = 10,0, 7,7 Гц, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 3H), 3,26 (t, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 3,13 (d, <i>J</i> = 10,0 Гц, 1H), 2,68 – 2,45 (m, 3H), 2,50 – 2,34 (m, 2H), 2,25 – 2,07 (m, 1H), 2,07 – 1,90 (m, 3H).
236	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,55 (d, <i>J</i> = 9,4 Гц, 2H), 7,74 (ddd, <i>J</i> = 7,7, 1,7, 0,9 Гц, 2H), 7,61 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 7,51 (dt, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,62 – 4,48 (m, 2H), 4,48 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 2H), 4,14 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 7H), 4,15 – 3,91 (m, 2H), 3,80 (td, <i>J</i> = 7,9, 6,4 Гц, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 4H), 2,54 – 2,33 (m, 4H), 2,21 – 1,87 (m, 5H), 1,61 (dq, <i>J</i> = 12,1, 7,9 Гц, 1H).
237	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,55 (d, <i>J</i> = 10,7 Гц, 2H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,2 Гц, 2H), 7,51 (dt, <i>J</i> = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,69 (d, <i>J</i> = 16,2 Гц, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 3H), 4,15 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 6H), 3,97 (dt, <i>J</i> = 10,1, 5,0 Гц, 1H), 3,86 (ddd, <i>J</i> = 10,6, 8,3, 4,6 Гц, 1H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,54 – 2,33 (m, 3H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,18 – 1,05 (m, 1H), 0,86 (s, 2H), 0,91 – 0,75 (m, 1H), 0,67 (dq, <i>J</i> = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 0,45 (dq, <i>J</i> = 10,2, 4,7 Гц, 1H).
261	8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 7,48 (dt, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 4,63 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 7H), 3,99 (s, 1H), 3,79 – 3,53 (m, 3H), 3,35 (t, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 2,52 – 1,64 (m, 7H), 1,37 (dd, <i>J</i> = 6,7, 3,6 Гц, 2H).

265	δ 8,53 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 3,0, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 5,20 (d, J = 50,4 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 4,63 – 4,45 (m, 4H), 4,11 (d, J = 2,2 Гц, 7H), 3,35 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,56 – 2,30 (m, 3H), 2,03 – 1,88 (m, 1H).
270	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (td, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 5,08 (d, J = 45,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,55 (m, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 0,8 Гц, 8H), 3,93 (s, 0H), 3,67 (s, 1H), 3,35 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,54 – 2,32 (m, 3H), 2,21 (dd, J = 30,9, 17,5 Гц, 2H), 2,03 – 1,81 (m, 3H).
274	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 7,57 (td, J = 7,7, 0,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,11 (d, J = 2,3 Гц, 7H), 3,67 – 3,56 (m, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 2,59 – 2,26 (m, 7H), 2,05 – 1,88 (m, 1H), 1,39 (s, 3H).
275	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (td, J = 7,7, 0,7 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,37 (td, J = 6,6, 6,1, 1,0 Гц, 1H), 4,11 (d, J = 2,1 Гц, 8H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 2,69 (tt, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 2,51 – 2,33 (m, 3H), 2,31 – 2,12 (m, 4H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,36 (dd, J = 6,7, 3,5 Гц, 1H).
283	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (d, 2H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 5,35 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 5,21 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 4,12 (d, J = 2,3 Гц, 6H), 3,35 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 4H), 2,51 – 2,34 (m, 3H), 2,02 – 1,86 (m, 1H).
286	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,53 (t, J = 1,9 Гц, 4H), 4,12 (s, 6H), 3,55 – 3,24 (m, 10H), 2,52 – 2,31 (m, 4H), 2,03 – 1,90 (m, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,66
287	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 7,73 (ddd, J = 9,0, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,80 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,12 (d, J = 3,3 Гц, 6H), 3,78 (s, 1H), 3,67 (dd, J = 10,7, 7,4 Гц, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,46 – 3,31 (m, 3H), 3,27 (dd, J = 10,6, 1,7 Гц, 1H), 2,64 – 2,50 (m, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,07 – 1,90 (m, 2H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,67

288	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 – 8,47 (m, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 3,2, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 2,2 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 2,9, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,44 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 4,12 (d, J = 3,4 Гц, 6H), 3,98 (s, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,60 (d, J = 5,2 Гц).
289	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (td, J = 7,7, 2,6 Гц, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,60 – 4,36 (m, 4H), 4,27 – 4,15 (m, 2H), 4,18 – 4,07 (m, 7H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,79 – 2,71 (m, 2H), 2,65 – 2,57 (m, 2H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,28 – 2,12 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,70
290	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (d, J = 19,7 Гц, 2H), 7,73 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (td, J = 7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,49 (dt, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 4H), 4,13 (d, J = 3,4 Гц, 4H), 3,89 (dd, J = 12,6, 5,0 Гц, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,52 – 2,33 (m, 4H), 2,14 (s, 2H), 2,03 – 1,90 (m, 2H), 0,09 (s, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,55.
291	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 7,7, 2,0 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,4 Гц, 2H), 4,51 (dd, J = 14,8, 5,7 Гц, 4H), 4,11 (d, J = 8,2 Гц, 7H), 3,55 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,45 – 3,31 (m, 4H), 2,52 – 2,33 (m, 3H), 2,30 (d, J = 18,8 Гц, 2H), 2,22 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 2,11 (s, 2H), 2,03 – 1,88 (m, 2H), 1,78 (d, J = 13,5 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,66
292	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,79 (d, J = 1,4 Гц, 2H), 4,64 – 4,46 (m, 2H), 4,12 (d, J = 0,7 Гц, 6H), 4,02 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,66 (dt, J = 14,3, 7,2 Гц, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 4H), 2,05 – 1,90 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,66.
293	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 4,6, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 2,1 Гц, 2H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 4,12 (d, J = 4,6 Гц, 7H), 3,67 (s, 2H), 3,45 – 3,31 (m, 5H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,03 – 1,89 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,60
294	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,12 (d, J = 1,0 Гц, 7H), 4,00 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,64 (dt, J = 14,3, 7,2 Гц, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 2H), 2,03 – 1,90 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,57

295	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,49 (m, 3H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 4,12 (d, J = 2,8 Гц, 7H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,97 (dq, J = 8,6, 4,7, 3,8 Гц, 1H), 3,82 – 3,68 (m, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 3H), 2,56 – 2,31 (m, 2H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,6 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,55.
296	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 2,0, 0,8 Гц, 2H), 4,60 – 4,43 (m, 4H), 4,12 (dd, J = 1,3, 0,6 Гц, 7H), 3,97 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,42 – 3,15 (m, 4H), 2,71 (hept, J = 7,0 Гц, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,23 (dtd, J = 12,9, 7,9, 5,0 Гц, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,76 (dq, J = 14,0, 7,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,54.
297	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (d, J = 14,9 Гц, 2H), 7,73 (ddd, J = 7,6, 5,8, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,49 (dt, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 4,59 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 4,55 – 4,46 (m, 3H), 4,29 (ddt, J = 12,0, 8,7, 2,7 Гц, 2H), 4,22 – 4,06 (m, 5H), 3,92 – 3,80 (m, 2H), 3,73 (q, J = 8,4 Гц, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,52 – 2,27 (m, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H). Отчет о мультиплете ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,54.
298	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,70 – 4,57 (m, 2H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,38 (dd, J = 11,0, 6,4 Гц, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 6H), 3,96 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,90 – 3,73 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 11,2, 6,1 Гц, 2H), 3,42 – 3,32 (m, 1H), 3,36 – 3,20 (m, 3H), 2,54 – 2,38 (m, 1H), 2,40 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 0H), 2,07 – 1,91 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,31 (d, J = 7,5 Гц), -77,59
299	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 2,0, 0,8 Гц, 2H), 4,60 – 4,43 (m, 4H), 4,12 (dd, J = 1,3, 0,6 Гц, 7H), 3,97 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,42 – 3,15 (m, 4H), 2,71 (hept, J = 7,0 Гц, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,23 (dtd, J = 12,9, 7,9, 5,0 Гц, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,76 (dq, J = 14,0, 7,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,54.
300	¹H (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,55 (d, J = 14,9 Гц, 2H), 7,73 (ddd, J = 7,6, 5,8, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,49 (dt, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 4,59 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 4,55 – 4,46 (m, 2H), 4,29 (ddt, J = 12,0, 8,7, 2,7 Гц, 2H), 4,22 – 4,06 (m, 5H), 3,92 – 3,80 (m, 4H), 3,73 (q, J = 8,4 Гц, 3H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,52 – 2,27 (m, 2H), 2,03 – 1,90 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,54.

301	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,51 (d, J = 16,6 Гц, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 4,2, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 2,0 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,7 Гц, 2H), 4,89 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,65 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,17 – 4,06 (m, 8H), 3,42 – 3,31 (m, 3H), 2,57 – 2,48 (m, 2H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,56.
302	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 1,8, 0,8 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,2 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,59 – 4,45 (m, 4H), 4,12 (d, J = 3,9 Гц, 6H), 4,01 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,49 – 2,35 (m, 2H), 1,29 (s, 0H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,47.
303	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 4H), 4,13 (d, J = 1,4 Гц, 7H), 3,53 (dd, J = 12,9, 3,2 Гц, 1H), 3,46 – 3,31 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,42 (ddtt, J = 17,2, 13,8, 6,8, 3,2 Гц, 5H), 2,14 – 1,90 (m, 2H), 1,31 (d, J = 16,8 Гц, 1H). Отчет о мультиплете ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,60.
304	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,7, 2,1 Гц, 2H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 4,12 (d, J = 4,7 Гц, 6H), 4,02 (dd, J = 12,0, 5,6 Гц, 1H), 3,41 – 3,31 (m, 3H), 2,50 – 2,33 (m, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,29 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,58.
305	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 7,81 – 7,67 (m, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,7, 2,0 Гц, 4H), 6,43 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 4,60 – 4,45 (m, 2H), 4,31 (s, 3H), 4,12 (d, J = 6,7 Гц, 9H), 3,61 (s, 4H), 3,35 (q, J = 3,7, 3,3 Гц, 4H), 2,50 – 2,33 (m, 4H), 2,03 – 1,90 (m, 3H). Отчет о мультиплете ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,58.
306	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,0 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,44 (m, 4H), 4,12 (d, J = 0,9 Гц, 8H), 3,44 – 3,31 (m, 4H), 3,28 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,05 (ddd, J = 12,8, 11,0, 9,0 Гц, 1H), 2,73 (dtd, J = 13,5, 8,8, 2,5 Гц, 1H), 2,52 – 2,33 (m, 3H), 2,21 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,57.
307	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,1, 6,5, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 2,8 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,55 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 4,55 – 4,41 (m, 3H), 4,31 – 4,22 (m, 4H), 4,11 (d, J = 8,0 Гц, 8H), 3,42 – 3,31 (m, 3H), 2,52 – 2,27 (m, 6H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,81.

308	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 6,1, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 2,7 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,8, 1,0 Гц, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,60 – 4,43 (m, 4H), 4,33 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,11 (d, J = 7,8 Гц, 6H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,86 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 2,77 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 2,55 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 2,52 – 2,32 (m, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,81, -86,45.
309	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,52 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 3,2, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,2 Гц, 2H), 4,79 – 4,61 (m, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,35 (td, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 3,9 Гц, 7H), 3,82 – 3,66 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,54 – 2,41 (m, 2H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). Отчет о мультиплете ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,82.
310	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,52 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 3,2, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,2 Гц, 2H), 4,79 – 4,61 (m, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,35 (td, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 3,9 Гц, 7H), 3,82 – 3,66 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,54 – 2,41 (m, 2H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). Отчет о мультиплете ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,82.
311	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 4H), 4,45 – 4,34 (m, 2H), 4,15 – 4,03 (m, 8H), 3,58 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 3,12 – 2,99 (m, 2H), 2,50 – 2,33 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,83
312	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 7,7, 2,0 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 2,5 Гц, 7H), 3,73 (s, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,35 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 2H), 2,78 (dd, J = 18,0, 10,2 Гц, 1H), 2,52 – 2,40 (m, 1H), 2,42 (s, 2H), 2,44 – 2,32 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,71.
313	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,51 (d, J = 18,6 Гц, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 4,0, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,84 (s, 6H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,12 (d, J = 2,0 Гц, 4H), 3,35 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 1H). Отчет о мультиплете ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,85.

314	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (d, $J = 4,4$ Гц, 2H), 7,72 (ddd, $J = 7,7, 1,7, 0,7$ Гц, 2H), 7,58 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,48 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 4H), 4,12 (d, $J = 0,8$ Гц, 2H), 3,78 (q, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 3,26 (dd, $J = 10,2, 6,4$ Гц, 4H), 2,52 – 2,28 (m, 4H), 2,09 – 1,90 (m, 4H), 1,87 – 1,76 (m, 2H), 1,28 (s, 1H). Отчет о мультиплете ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ - 77,68.
315	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 7,74 (dt, $J = 7,8, 1,7$ Гц, 2H), 7,60 (td, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 2H), 7,51 (dt, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 2H), 4,82 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 4,15 (s, 6H), 3,36 (s, 1H), 2,51 – 2,32 (m, 5H), 1,99 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).
316	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,56 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,74 (dt, $J = 7,8, 1,7$ Гц, 2H), 7,58 (td, $J = 7,6, 1,3$ Гц, 2H), 7,50 (dt, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 2H), 4,82 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,54 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 4,16 (s, 6H), 3,37 (s, 1H), 2,51 – 2,31 (m, 5H), 2,01 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 1,66 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).
317	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 2H), 7,60 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 2H), 4,15 – 4,06 (m, 6H), 3,50 (t, $J = 1,7$ Гц, 2H), 3,37 (s, 6H), 3,15 (t, $J = 1,7$ Гц, 2H), 2,44 – 2,36 (m, 4H), 2,03 (s, 4H), 1,35 (d, $J = 6,6$ Гц, 4H).
318	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (d, $J = 14,3$ Гц, 2H), 7,74 (ddd, $J = 7,7, 3,4, 1,7$ Гц, 2H), 7,60 (td, $J = 7,7, 2,3$ Гц, 2H), 7,50 (ddd, $J = 7,6, 3,3, 1,7$ Гц, 2H), 4,55 (d, $J = 4,1$ Гц, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 3,7$ Гц, 6H), 3,37 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,88 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,46 – 2,42 (m, 2H), 1,99 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H).
319	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,07 (s, 2H), 7,69 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 2H), 7,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 2H), 4,39 – 4,26 (m, 4H), 4,19 – 3,99 (m, 2H), 3,38 – 3,26 (m, 4H), 3,15 (s, 6H), 3,03 (s, 6H), 2,52 – 2,29 (m, 6H), 2,07 – 1,92 (m, 2H).
320	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,07 (s, 2H), 7,64 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 2H), 7,52 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,42 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Гц, 2H), 4,39 – 4,24 (m, 4H), 4,19 – 3,99 (m, 2H), 3,38 – 3,26 (m, 4H), 3,03 (s, 6H), 2,52 – 2,29 (m, 6H), 2,07 – 1,92 (m, 2H).
321	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (s, 2H), 7,74 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Гц, 2H), 7,60 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,51 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 2H), 4,52 (d, $J = 3,4$ Гц, 4H), 4,15 (s, 7H), 3,77 (dd, $J = 11,2, 6,8$ Гц, 2H), 3,68 – 3,57 (m, 4H), 3,44 (dt, $J = 10,1, 7,7$ Гц, 3H), 2,98 (s, 6H), 2,61 – 2,52 (m, 2H), 2,27 (dd, $J = 13,8, 6,7$ Гц, 2H).

322	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,58 – 8,50 (m, 2H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 2H), 4,50 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 4,20 – 4,09 (m, 7H), 3,96 (s, 2H), 3,89 (t, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 3,49 – 3,45 (m, 1H), 3,33 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 3H), 3,12 (d, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,44 – 2,31 (m, 4H), 2,01 – 1,80 (m, 3H).
323	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,55 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 2H), 7,72 (ddd, <i>J</i> = 7,7, 6,0, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (s, 6H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,53 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,50 – 2,33 (m, 4H), 1,96 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 1H).
324	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,54 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,98 (t, <i>J</i> = 5,4 Гц, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 2H), 2,13 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,95 (m, 1H), 1,33 (td, <i>J</i> = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 0,77 (q, <i>J</i> = 4,1 Гц, 1H).
325	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,73 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,55 – 7,26 (m, 7H), 4,55 (d, <i>J</i> = 4,0 Гц, 2H), 4,30 – 4,19 (m, 2H), 4,15 (s, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,50 (t, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 3,42 – 3,34 (m, 4H), 3,15 (t, <i>J</i> = 1,7 Гц, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 2H).
326	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,54 (d, <i>J</i> = 4,2 Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,06 (dq, <i>J</i> = 8,0, 2,6 Гц, 1H), 3,36 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,22 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H).
327	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,60 (s, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,62 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,26 (q, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,52 – 2,33 (m, 3H), 1,96 (s, 1H).
328	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,59 (s, 1H), 7,76 (dd, <i>J</i> = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,26 (q, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,52 – 2,33 (m, 3H), 2,01 – 1,97 (m, 4H), 1,96 (s, 1H).
329	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,76 (td, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,51 (dt, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 4,84 – 4,70 (m, 2H), 4,55 (d, <i>J</i> = 4,1 Гц, 2H), 4,31 – 4,23 (m, 1H), 4,15 (d, <i>J</i> = 4,5 Гц, 7H), 3,58 – 3,35 (m, 6H), 2,52 – 2,36 (m, 6H), 2,04 – 1,91 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,82 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 0,52 (s, 2H).
330	Время удерживания в ВЭЖХ = 4,89 мин.

331	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,57 – 4,55 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,98 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 2H), 2,13 – 1,95 (m, 2H), 1,35 (td, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 0,77 (q, J = 4,1 Гц, 1H).
332	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,16 (d, J = 6,1 Гц, 7H), 4,05 – 3,71 (m, 7H), 3,50 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,45 (s, 4H), 1,99 (d, J = 17,9 Гц, 2H), 1,45 (s, 5H).
333	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,80 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 4,65 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,49 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 4,11 – 4,00 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,50 (d, J = 3,4 Гц, 3H), 3,17 – 3,06 (m, 3H), 2,85 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,62 – 2,52 (m, 2H), 2,47 – 2,38 (m, 3H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 2,06 – 1,96 (m, 2H).
334	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (s, 7H), 4,00 (dd, J = 10,8, 5,1 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 3,52 – 3,37 (m, 3H), 3,17 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 2,45 (t, J = 9,6 Гц, 3H), 2,24 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H).
335	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (s, 7H), 4,00 (dd, J = 10,8, 5,1 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 3,52 – 3,37 (m, 3H), 3,17 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 2,45 (t, J = 9,6 Гц, 3H), 2,24 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H).
336	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (s, 7H), 4,00 (dd, J = 10,8, 5,1 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 3,52 – 3,37 (m, 3H), 3,17 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 2,45 (t, J = 9,6 Гц, 3H), 2,24 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H).
337	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,14 (d, J = 7,7 Гц, 6H), 3,50 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,44 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,08 – 1,96 (m, 2H).
338	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,0 Гц, 4H), 7,49 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,13 (d, J = 7,4 Гц, 6H), 3,50 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,44 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,08 – 1,96 (m, 2H).

339	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (s, 7H), 4,00 (dd, J = 10,8, 5,1 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 3,52 – 3,37 (m, 3H), 3,17 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 2,45 (t, J = 9,6 Гц, 3H), 2,24 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H).
340	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,58 – 8,50 (m, 2H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 4,50 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 4,20 – 4,09 (m, 7H), 3,96 (s, 2H), 3,89 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,49 – 3,45 (m, 1H), 3,35 – 3,21 (m, 3H), 3,18 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,44 – 2,23 (m, 4H).
341	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,4, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (dd, J = 16,1, 3,8 Гц, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 7H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 13,8, 6,9 Гц, 2H), 2,56 – 2,49 (m, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 2H).
342	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,4, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (dd, J = 16,1, 3,8 Гц, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 7H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 13,8, 6,9 Гц, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 2H).
343	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,4, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (dd, J = 16,1, 3,8 Гц, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 7H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 13,8, 6,9 Гц, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 2H).
344	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,54 – 4,45 (m, 4H), 4,12 (d, J = 2,0 Гц, 7H), 3,93 – 3,34 (m, 5H), 2,48 – 2,39 (m, 5H), 2,00 – 1,92 (m, 2H).
345	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,54 – 4,45 (m, 4H), 4,12 (d, J = 2,0 Гц, 7H), 3,93 – 3,34 (m, 5H), 2,48 – 2,39 (m, 5H), 2,00 – 1,92 (m, 2H).
346	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,54 – 4,45 (m, 4H), 4,06 (d, J = 2,0 Гц, 7H), 3,92 – 3,34 (m, 5H), 2,48 – 2,39 (m, 5H), 2,00 – 1,92 (m, 2H).

347	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,54 – 4,45 (m, 4H), 4,06 (d, J = 2,0 Гц, 7H), 3,92 – 3,34 (m, 5H), 2,48 – 2,39 (m, 5H), 2,00 – 1,92 (m, 2H).
348	Время удерживания в ВЭЖХ = 3,81 мин.
349	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,54 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 7,82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,52 (s, 4H), 4,33 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,4 Гц, 7H), 3,50 (s, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,43 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 2H).
350	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 7,37 (s, 2H), 4,72 (d, J = 16,1 Гц, 2H), 4,50 – 4,33 (m, 5H), 4,17 – 3,98 (m, 7H), 3,50 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,42 (d, J = 5,5 Гц, 3H), 2,05 (d, J = 8,7 Гц, 3H).
351	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (d, J = 19,5 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,41 – 4,29 (m, 2H), 4,14 (d, J = 3,5 Гц, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,43 (d, J = 20,9 Гц, 7H), 2,01 (d, J = 23,5 Гц, 3H), 1,35 – 1,20 (m, 2H).
352	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,57 (s, 2H), 7,78 (d, J = 29,3 Гц, 4H), 7,57 (d, J = 35,0 Гц, 4H), 4,55 (s, 3H), 4,18 (d, J = 19,1 Гц, 8H), 3,50 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,44 (s, 4H), 2,06 – 1,90 (m, 4H), 1,51 (d, J = 6,6 Гц, 2H).
353	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,50 – 4,39 (m, 5H), 4,15 (d, J = 3,8 Гц, 7H), 3,90 – 3,85 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,26 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,42 (d, J = 5,4 Гц, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,96 (d, J = 25,8 Гц, 3H).
354	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,50 – 4,39 (m, 5H), 4,15 (d, J = 3,8 Гц, 7H), 3,90 – 3,85 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,26 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,42 (d, J = 5,4 Гц, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,96 (d, J = 25,8 Гц, 3H).
355	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,50 – 4,39 (m, 5H), 4,15 (d, J = 3,8 Гц, 7H), 3,90 – 3,85 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,26 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,42 (d, J = 5,4 Гц, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,96 (d, J = 25,8 Гц, 3H).

356	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,60 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 4,50 – 4,39 (m, 5H), 4,15 (d, $J = 3,8$ Гц, 7H), 3,90 – 3,83 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,26 (d, $J = 16,0$ Гц, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,42 (d, $J = 5,4$ Гц, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,96 (d, $J = 25,8$ Гц, 3H).
357	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,61 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 4,52 (d, $J = 3,6$ Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,15 (d, $J = 2,1$ Гц, 7H), 3,97 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,43 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H).
358	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,61 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 4,52 (d, $J = 3,6$ Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,15 (d, $J = 2,1$ Гц, 7H), 3,97 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,43 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H).
359	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (s, 2H), 7,74 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 2H), 7,60 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 4,49 (d, $J = 1,5$ Гц, 3H), 4,15 – 4,07 (m, 8H), 3,94 – 3,88 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,50 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 3,15 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 2,46 – 2,38 (m, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,04 – 1,95 (m, 2H).
360	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (s, 2H), 7,74 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 2H), 7,60 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 4,49 (d, $J = 1,5$ Гц, 3H), 4,15 – 4,07 (m, 8H), 3,94 – 3,88 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,50 (t, $J = 1,7$ Гц, 1H), 3,15 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 2,46 – 2,38 (m, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,04 – 1,95 (m, 2H).
361	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (s, 2H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,61 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 7H), 3,51 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,47 (d, $J = 31,2$ Гц, 5H), 2,05 (d, $J = 8,8$ Гц, 3H), 1,98 (s, 3H).
362	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,55 (s, 2H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,61 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 7H), 3,51 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,47 (d, $J = 31,2$ Гц, 5H), 2,05 (d, $J = 8,8$ Гц, 3H), 1,98 (s, 3H).
363	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (d, $J = 4,2$ Гц, 2H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,61 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,14 (s, 6H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,81 (t, $J = 10,0$ Гц, 2H), 2,64 (t, $J = 10,8$ Гц, 2H), 2,43 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,39 (s, 1H), 2,05 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 1,97 (s, 1H).

364	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,52 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 2H), 7,71 (dt, <i>J</i> = 7,6, 2,2 Гц, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,12 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 7H), 3,80 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 3,59 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 3,48 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 2H), 2,41 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,4 Гц, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 2H), 2,00 (s, 4H).
365	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,52 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 2H), 7,71 (dt, <i>J</i> = 7,6, 2,2 Гц, 2H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,12 (d, <i>J</i> = 3,4 Гц, 7H), 3,80 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 3,59 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 3,48 (d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 2H), 2,42 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,4 Гц, 2H), 2,19 – 2,10 (m, 2H), 2,00 (s, 4H).
366	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,52 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,71 (dt, <i>J</i> = 7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,12 (d, <i>J</i> = 3,2 Гц, 7H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 3,34 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 2H), 2,52 – 2,28 (m, 9H), 1,99 – 1,93 (m, 1H), 1,16 (s, 6H).
367	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,71 (ddd, <i>J</i> = 7,3, 5,4, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (td, <i>J</i> = 7,7, 2,2 Гц, 2H), 7,48 (ddd, <i>J</i> = 7,6, 1,8, 0,9 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,58 (s, 3H), 4,51 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 6H), 4,11 (d, <i>J</i> = 6,2 Гц, 6H), 3,34 (d, <i>J</i> = 4,6 Гц, 2H), 2,48 – 2,31 (m, 4H), 2,01 – 1,90 (m, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 0,93 – 0,82 (m, 2H).
368	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,51 (d, <i>J</i> = 20,3 Гц, 2H), 7,71 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 5,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (td, <i>J</i> = 7,7, 2,0 Гц, 2H), 7,48 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> = 3,8 Гц, 3H), 4,38 (s, 1H), 4,11 (d, <i>J</i> = 3,8 Гц, 7H), 3,82 – 3,64 (m, 3H), 3,37 – 3,32 (m, 2H), 2,87 – 2,69 (m, 3H), 2,45 – 2,32 (m, 3H), 1,96 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H).
369	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,50 (d, <i>J</i> = 19,8 Гц, 2H), 7,73 – 7,68 (m, 2H), 7,57 (td, <i>J</i> = 7,6, 2,2 Гц, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,11 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 7H), 2,40 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H), 2,00 (s, 4H), 1,28 (s, 4H), 0,90 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 4H).
370	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 3H), 7,63 – 7,54 (m, 4H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 6,63 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 6,47 (t, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 4,49 (s, 4H), 4,46 – 4,42 (m, 2H), 4,11 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 8H), 3,62 – 3,57 (m, 2H), 2,43 – 2,36 (m, 3H), 1,98 – 1,90 (m, 2H).
371	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,50 (d, <i>J</i> = 19,0 Гц, 2H), 7,72 – 7,68 (m, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,11 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 7H), 3,47 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 3,39 – 3,31 (m, 4H), 3,12 (s, 1H), 2,53 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 3H), 2,41 (t, <i>J</i> = 6,7 Гц, 5H), 1,96 (d, <i>J</i> = 17,8 Гц, 2H).

372	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (d, $J = 6,9$ Гц, 2H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,50 (d, $J = 5,1$ Гц, 4H), 4,12 (d, $J = 1,2$ Гц, 7H), 3,71 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,55 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,48 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 3,42 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,45 – 2,34 (m, 5H), 2,15 – 2,09 (m, 2H), 1,96 (t, $J = 11,3$ Гц, 2H).
373	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (d, $J = 9,9$ Гц, 2H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,58 (td, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 4,52 (d, $J = 3,9$ Гц, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,12 (d, $J = 2,9$ Гц, 7H), 3,58 (t, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,38 – 3,32 (m, 4H), 2,48 – 2,38 (m, 3H), 2,00 (s, 4H).
374	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 7,71 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dt, $J = 7,5, 1,7$ Гц, 2H), 4,54 – 4,46 (m, 4H), 4,12 (d, $J = 2,0$ Гц, 7H), 3,93 – 3,86 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,48 – 2,38 (m, 3H), 2,00 – 1,92 (m, 2H).
375	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (d, $J = 3,7$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,57 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,11 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H), 3,51 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,32 (d, $J = 2,3$ Гц, 3H), 3,12 (s, 1H), 2,39 (d, $J = 3,6$ Гц, 3H), 2,01 (d, $J = 3,2$ Гц, 3H), 1,45 (s, 6H).
376	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,58 (dd, $J = 8,0, 7,3$ Гц, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 4,49 (d, $J = 3,9$ Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,12 (d, $J = 1,5$ Гц, 7H), 3,43 (s, 2H), 3,39 – 3,32 (m, 2H), 2,44 – 2,35 (m, 3H), 1,99 (s, 4H), 1,45 (s, 6H).
377	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 7,71 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,47 (dd, $J = 7,5, 1,7$ Гц, 2H), 4,43 (s, 4H), 4,12 (d, $J = 5,3$ Гц, 7H), 3,68 (s, 2H), 2,39 (d, $J = 5,5$ Гц, 4H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,43 (s, 6H).
378	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,52 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 7,71 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,57 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,11 (d, $J = 2,5$ Гц, 7H), 3,22 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,42 – 2,33 (m, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).
379	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,49 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,71 (d, $J = 17,2$ Гц, 4H), 4,53 (s, 1H), 4,39 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 4,10 (s, 8H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 2,39 (d, $J = 18,4$ Гц, 3H), 1,90 (s, 2H).
380	^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,50 (d, $J = 9,1$ Гц, 2H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,71 (d, $J = 17,2$ Гц, 4H), 4,52 (s, 1H), 4,39 (d, $J = 11,7$ Гц, 2H), 4,10 (s, 8H), 3,20 – 3,15 (m, 4H), 2,39 (d, $J = 18,4$ Гц, 3H), 1,90 (s, 2H).

381	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,53 – 4,37 (m, 5H), 4,12 (s, 7H), 3,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 3,48 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 3H), 2,17 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 1,94 – 1,69 (m, 4H), 1,20 (dt, J = 24,4, 7,1 Гц, 3H).
382	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 1,35 (s, 6H).
383	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,46 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,40 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 2,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 1,98 – 1,78 (m, 4H), 1,73 – 1,64 (m, 1H).
384	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).
385	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,79 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
386	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,79 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
387	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 2H), 7,71 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 4,50 (s, 4H), 4,37 (s, 1H), 4,12 (d, J = 3,0 Гц, 7H), 3,34 (s, 2H), 2,72 (dd, J = 17,9, 10,6 Гц, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 2H), 2,15 (s, 2H), 2,08 – 1,87 (m, 2H), 1,28 (s, 1H).
389	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,65 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 4,79 (s, 4H), 4,55 (s, 3H), 4,41 (s, 4H), 4,16 (d, J = 1,9 Гц, 5H), 3,78 (d, J = 39,5 Гц, 4H), 2,83 (d, J = 40,2 Гц, 4H).
390	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,62 (td, J = 7,7, 2,2 Гц, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 4,78 (s, 4H), 4,64 (s, 2H), 4,39 (s, 3H), 4,16 (d, J = 1,9 Гц, 5H), 2,61 (t, J = 7,8 Гц, 4H), 2,47 (t, J = 7,8 Гц, 4H).
391	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,61 (td, J = 7,7, 2,3 Гц, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 4,76 (s, 9H), 4,39 (d, J = 43,4 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 1,9 Гц, 6H), 4,09 (s, 2H).

392	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,80 – 7,45 (m, 6H), 4,57 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 4,17 (d, J = 1,9 Гц, 6H), 3,40 (t, J = 5,7 Гц, 3H), 2,61 – 2,36 (m, 5H), 2,02 (dt, J = 13,3, 4,9 Гц, 2H).
397	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,62 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 3,1 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,1, 2,9 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,46 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,33 (s, 2H).
398	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,58 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,1, 3,1 Гц, 1H), 4,53 (dd, J = 4,1, 1,5 Гц, 4H), 4,13 (s, 4H), 4,12 (s, 3H), 3,36 – 3,32 (m, 8H), 2,49 – 2,36 (m, 6H), 1,96 (dd, J = 17,9, 9,9 Гц, 2H).
399	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 8,7, 3,1 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 3,1 Гц, 1H), 4,82 – 4,66 (m, 8H), 4,43 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,16 (s, 4H), 4,15 (s, 3H), 4,09 (s, 2H).
400	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,62 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,77 (s, 3H), 4,43 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 3,42 (s, 4H).
401	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,60 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,09 (s, 7H).
402	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,5, 1,9 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).
404	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,70 – 8,59 (m, 2H), 8,57 – 8,47 (m, 3H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 4,1, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,27 (d, J = 36,3 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 5,3 Гц, 6H), 3,97 (d, J = 31,8 Гц, 2H), 3,84 – 3,45 (m, 5H), 3,35 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,52 – 2,24 (m, 5H), 2,03 – 1,88 (m, 2H).
405	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,69 (dd, J = 5,4, 1,4 Гц, 1H), 8,53 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 8,39 (dt, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (ddd, J = 8,1, 5,4, 0,8 Гц, 1H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 2,8, 1,7 Гц, 2H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,9 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 4,0 Гц, 6H), 4,04 – 3,46 (m, 5H), 3,42 – 3,32 (m, 2H), 2,76 – 2,60 (m, 2H), 2,53 – 2,28 (m, 5H), 2,03 – 1,87 (m, 2H).

406	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,60 (ddd, J = 5,0, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,83 (td, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 4,8, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 6,2 Гц, 6H), 3,94 (s, 2H), 3,87 – 3,51 (m, 3H), 3,35 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,51 – 2,36 (m, 3H), 2,34 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 2,03 – 1,89 (m, 2H).
407	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 2,5, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,52 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,16 – 4,08 (m, 7H), 3,34 (d, J = 4,5 Гц, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,53 – 2,35 (m, 4H), 2,33 (d, J = 21,4 Гц, 2H), 2,04 – 1,89 (m, 2H).
408	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,80 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 8,54 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 5,2, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,41 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 4,12 (d, J = 4,4 Гц, 6H), 4,06 (d, J = 20,5 Гц, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,39 – 3,32 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,54 – 2,31 (m, 4H), 2,05 – 1,89 (m, 2H).
409	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 2,5, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,68 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 2,9 Гц, 6H), 3,88 (dd, J = 22,3, 9,7 Гц, 4H), 3,76 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 3H), 2,51 – 2,32 (m, 4H), 2,13 – 1,89 (m, 5H), 1,57 (s, 2H), 1,30 (t, J = 7,4 Гц, 1H).
410	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,77 – 8,71 (m, 2H), 8,54 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,92 – 7,83 (m, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 2,8, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 0,8 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 1,0 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 3,7 Гц, 6H), 3,97 (d, J = 28,1 Гц, 2H), 3,88 (d, J = 39,6 Гц, 4H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,73 (dt, J = 11,9, 6,3 Гц, 2H), 2,50 – 2,30 (m, 4H), 2,06 – 1,87 (m, 2H).
411	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 – 8,49 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,16 – 4,06 (m, 6H), 3,86 (ddd, J = 17,9, 8,2, 5,2 Гц, 3H), 3,75 (q, J = 7,9 Гц, 1H), 3,56 – 3,33 (m, 5H), 3,13 – 2,96 (m, 1H), 2,49 – 2,24 (m, 5H), 2,22 – 2,01 (m, 2H), 2,03 – 1,88 (m, 2H), 1,65 (ddd, J = 29,0, 12,6, 7,4 Гц, 2H).
412	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 8,27 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,83 – 7,79 (m, 1H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 0,8 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,3 Гц, 4H), 4,11 (d, J = 2,8 Гц, 6H), 3,56 (dd, J = 8,9, 6,8 Гц, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 3,27 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 2,50 – 2,30 (m, 4H), 2,04 – 1,88 (m, 2H).

413	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,71 (dt, J = 7,8, 1,9 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 0,7 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 7H), 3,43 – 3,31 (m, 6H), 3,24 (dd, J = 12,9, 9,2 Гц, 2H), 2,52 – 2,30 (m, 4H), 2,12 (s, 4H), 2,05 – 1,87 (m, 2H).
414	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,73 (ddd, J = 7,6, 6,9, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (td, J = 7,7, 2,2 Гц, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 3H), 4,97 (d, J = 11,8 Гц, 6H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 2,7 Гц, 7H), 3,90 (s, 3H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 2,51 – 2,33 (m, 3H), 2,06 – 1,89 (m, 1H).
415	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 1,7 Гц, 2H), 7,90 (dd, J = 1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,65 – 7,54 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 6,64 (dd, J = 1,9, 0,9 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 4,2 Гц, 4H), 4,12 (d, J = 2,1 Гц, 6H), 3,63 (tt, J = 11,7, 4,1 Гц, 1H), 3,42 – 3,32 (m, 2H), 3,12 (t, J = 1,7 Гц, 4H), 2,51 – 2,35 (m, 3H), 2,35 – 2,22 (m, 2H), 2,04 – 1,89 (m, 2H), 1,69 (qd, J = 12,4, 4,5 Гц, 2H).
416	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,57 – 4,47 (m, 4H), 4,12 (d, J = 2,9 Гц, 6H), 3,89 – 3,76 (m, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 2H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 4H), 2,58 (dd, J = 16,9, 10,6 Гц, 1H), 2,53 – 2,31 (m, 4H), 2,16 – 1,89 (m, 3H).
417	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,61 (ddd, J = 5,1, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 8,00 (td, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 3H), 7,53 – 7,43 (m, 3H), 4,58 – 4,48 (m, 4H), 4,12 (s, 7H), 3,67 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,44 – 3,32 (m, 4H), 2,51 – 2,33 (m, 3H), 2,03 – 1,89 (m, 1H).
418	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,66 (ddd, J = 4,9, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,53 (d, J = 0,9 Гц, 2H), 7,88 (td, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,6 Гц, 3H), 7,43 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 3,7 Гц, 4H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 5,4 Гц, 6H), 3,38 – 3,33 (m, 2H), 2,50 – 2,32 (m, 4H), 2,01 – 1,91 (m, 1H).
419	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,70 (td, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 4H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,5 Гц, 2H), 4,59 – 4,46 (m, 4H), 4,11 (m, 7H), 3,47 – 3,33 (m, 6H), 2,52 – 2,34 (m, 5H), 2,03 – 1,90 (m, 1H).
420	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,87 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 8,54 (s, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 3,4, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 0,9 Гц, 6H), 3,38 – 3,33 (m, 2H), 2,51 – 2,35 (m, 4H), 1,98 – 1,92 (m, 1H).

421	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (ddd, J = 5,0, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 7,87 (td, J = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 4,2, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 0,7 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 7,36 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,0 Гц, 1H), 7,21 (dt, J = 8,2, 1,0 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,19 – 4,08 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 3,41 – 3,33 (m, 2H), 2,53 – 2,31 (m, 4H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 2H), 1,64 – 1,53 (m, 2H).
422	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,80 – 8,72 (m, 2H), 8,53 (d, J = 1,4 Гц, 2H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,6 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,57 (d, J = 2,6 Гц, 4H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 3,5 Гц, 6H), 3,42 – 3,32 (m, 2H), 2,55 – 2,32 (m, 4H), 2,03 – 1,89 (m, 1H).
423	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 4,5, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 5,03 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 15,4 Гц, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (s, 7H), 4,02 (dd, J = 12,3, 3,6 Гц, 1H), 3,84 (ddd, J = 26,3, 12,5, 5,0 Гц, 2H), 3,49 – 3,32 (m, 3H), 2,53 – 2,32 (m, 3H), 2,23 (dd, J = 13,7, 6,7 Гц, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 2,06 – 1,88 (m, 2H).
424	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,93 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 5,2, 1,5 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,5 Гц, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 3H), 7,56 (td, J = 7,7, 4,8 Гц, 2H), 7,46 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,11 (s, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,43 – 3,32 (m, 2H), 2,54 – 2,31 (m, 3H), 2,05 – 1,88 (m, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 2H), 1,52 – 1,39 (m, 2H).
425	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,88 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,77 (dd, J = 5,3, 1,5 Гц, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,34 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,0, 5,3, 0,8 Гц, 1H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,57 (d, J = 4,7 Гц, 4H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 2,9 Гц, 6H), 3,44 – 3,31 (m, 2H), 2,56 – 2,31 (m, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 2H).
426	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 0,9 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 4,58 – 4,48 (m, 4H), 4,12 (d, J = 1,2 Гц, 6H), 3,41 – 3,31 (m, 5H), 2,51 – 2,32 (m, 3H), 2,03 – 1,88 (m, 1H), 0,96 – 0,88 (m, 2H), 0,83 – 0,70 (m, 2H).
427	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 2,5, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,11 (d, J = 3,0 Гц, 6H), 3,93 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 8,6 Гц, 6H), 2,53 – 2,32 (m, 4H), 2,19 (d, J = 34,8 Гц, 2H), 2,07 – 1,84 (m, 2H).

428	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 1,5 Гц, 2H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,8 Гц, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 2,5 Гц, 7H), 3,86 (s, 6H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 2,54 – 2,32 (m, 3H), 2,01 – 1,89 (m, 1H).
429	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 1,7, 1,1 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,18 – 4,06 (m, 7H), 3,43 (s, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,57 – 1,48 (m, 2H), 1,39 – 1,29 (m, 2H).
430	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 2,6, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,11 (d, J = 2,9 Гц, 6H), 4,05 – 3,83 (m, 2H), 3,36 (d, J = 8,4 Гц, 6H), 2,52 – 2,32 (m, 4H), 2,24 (s, 2H), 2,04 – 1,90 (m, 2H).
431	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 3,0, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,72 (d, J = 34,7 Гц, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 2,5 Гц, 6H), 4,08 – 3,75 (m, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,37 (tt, J = 12,6, 7,7 Гц, 3H), 2,51 – 2,35 (m, 3H), 2,14 (d, J = 34,6 Гц, 2H), 2,02 – 1,91 (m, 1H).
432	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,50 (s, 2H), 9,25 (s, 2H), 9,15 (s, 2H), 8,60 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 7,78 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,68 – 7,65 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,49 (s, 3H), 4,31 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,05 (d, J = 3,8 Гц, 5H), 3,97 (s, 2H), 3,22 (s, 4H), 2,29 (s, 2H), 2,21 (q, J = 7,4, 6,5 Гц, 3H), 1,82 (d, J = 8,4 Гц, 2H).
433	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,32 (s, 3H), 9,15 (s, 2H), 8,60 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 7,78 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,69 – 7,65 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 5,77 (s, 5H), 5,28 – 5,21 (m, 1H), 4,48 (d, J = 13,6 Гц, 4H), 4,04 (t, J = 4,2 Гц, 7H), 4,00 – 3,90 (m, 4H), 2,26 – 2,14 (m, 3H), 1,82 (d, J = 8,8 Гц, 2H).
434	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,48 (s, 4H), 4,12 (s, 6H), 3,85 – 3,73 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 10,2, 6,4 Гц, 2H), 2,44 – 2,26 (m, 6H), 2,11 – 1,92 (m, 4H), 1,90 – 1,73 (m, 2H).
435	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,55 (s, 2H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 4H), 4,14 (s, 7H), 3,67 (dd, J = 10,2, 8,0 Гц, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 4H), 3,27 (dd, J = 10,2, 6,5 Гц, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,70 – 2,56 (m, 1H), 2,56 – 2,40 (m, 3H), 2,32 (dd, J = 16,9, 7,6 Гц, 1H), 2,07 – 1,91 (m, 1H).
436	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,50 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 2H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,08 (s, 3H).

437	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,48 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,57 – 4,21 (m, 10H), 4,11 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,86 – 3,60 (m, 4H), 2,95 – 2,67 (m, 4H).
439	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 12,1, 7,4 Гц, 3H), 7,64 – 7,38 (m, 7H), 4,77 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,13 (s, 5H).
440	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,00 (d, J = 43,2 Гц, 2H), 8,15 (s, 2H), 7,84 (s, 4H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,56 (d, J = 31,3 Гц, 3H), 6,54 (s, 4H), 4,55 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,88 (dq, J = 11,1, 6,4 Гц, 3H), 2,17 (td, J = 12,3, 6,5 Гц, 6H), 1,87 – 1,67 (m, 3H).
629	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d ₃) δ 8,43 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,61 (m, 4H), 4,37 (m, 2H), 4,25 (m, 3H), 4,03 (s, 6H), 3,97 (m, 3H), 1,52 (s, 3H).
630	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,50 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,55 (dt, J = 14,2, 7,7 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 2,7 Гц, 4H), 4,11 (d, J = 4,8 Гц, 6H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 6,2, 4,2 Гц, 2H), 2,48 – 2,33 (m, 3H), 1,98 – 1,86 (m, 1H).
631	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,48 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 22,2 Гц, 2H), 4,51 – 4,24 (m, 4H), 4,09 (d, J = 5,0 Гц, 8H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 2,54 – 2,27 (m, 4H), 2,02 – 1,83 (m, 1H), 1,58 (s, 3H).
632	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,47 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (ddd, J = 7,6, 3,1, 1,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,54 (d, J = 64,1 Гц, 5H), 4,34 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 4,24 (d, J = 26,8 Гц, 2H), 4,09 (d, J = 4,0 Гц, 7H), 4,08 – 4,03 (m, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 2,48 – 2,28 (m, 3H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,85 (s, 3H).
633	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,48 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 2H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,44 (ddd, J = 20,5, 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,49 (s, 4H), 4,34 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,10 (d, J = 4,6 Гц, 7H), 4,05 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,29 – 3,16 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,50 – 2,29 (m, 3H), 2,01 – 1,84 (m, 1H).

634	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 2H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,14 (s, 6H), 3,92 (t, J = 11,0 Гц, 4H), 3,73 – 3,53 (m, 8H), 3,45 (q, J = 9,9 Гц, 2H), 3,25 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,28 – 2,14 (m, 2H), 2,08 (q, J = 13,2, 11,0 Гц, 2H).
635	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 4,55 – 4,41 (m, 4H), 4,33 (dd, J = 10,7, 6,2 Гц, 1H), 4,18 (dt, J = 18,4, 9,3 Гц, 5H), 4,10 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 2,94 (dp, J = 26,4, 8,7 Гц, 2H), 1,18 (d, J = 23,4 Гц, 13H), 0,94 – 0,79 (m, 4H).
636	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,63 (s, 4H), 4,51 (dp, J = 6,3, 3,0 Гц, 3H), 4,41 (q, J = 12,2, 11,4 Гц, 6H), 4,11 (s, 3H), 2,56 (dt, J = 23,8, 7,6 Гц, 4H), 2,48 – 2,34 (m, 4H), 1,02 – 0,78 (m, 4H).
637	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,64 – 4,44 (m, 4H), 4,35 (s, 6H), 4,11 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 0,96 – 0,74 (m, 2H).
638	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,59 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,53 (dt, J = 6,1, 3,2 Гц, 1H), 4,48 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 4,37 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,12 (s, 5H), 3,47 – 3,35 (m, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,54 – 2,25 (m, 6H), 1,96 (dddd, J = 18,9, 11,6, 6,1, 3,2 Гц, 2H), 0,94 – 0,77 (m, 5H).
639	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (dt, J = 15,7, 7,6 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,93 (p, J = 7,8 Гц, 1H), 3,64 (dd, J = 10,2, 8,0 Гц, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 10,1, 6,6 Гц, 1H), 3,07 (q, J = 8,4 Гц, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 2H), 2,58 (dd, J = 16,8, 8,8 Гц, 1H), 2,53 – 2,40 (m, 2H), 2,26 (dd, J = 16,8, 7,8 Гц, 1H).

640	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,55 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (dt, J = 15,6, 7,7 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,43 (td, J = 4,6, 2,2 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 10,2, 6,6 Гц, 1H), 2,97 (dt, J = 15,3, 7,8 Гц, 1H), 2,58 (dd, J = 16,9, 8,8 Гц, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,18 (ddd, J = 12,4, 8,3, 3,9 Гц, 1H), 2,11 – 1,89 (m, 2H), 1,89 – 1,80 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H).
641	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,84 (s, 1H), 7,97 - 7,78 (m, 2H), 7,78 - 7,52 (m, 4H), 7,52 - 7,34 (m, 2H), 4,61 - 4,32 (m, 6H), 4,29 (s, 3H), 4,18 (s, 4H), 4,12 (s, 3H), 2,64 - 2,32 (m, 4H).
642	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,84 (s, 1H), 7,97 - 7,78 (m, 2H), 7,73 - 7,52 (m, 4H), 7,50 - 7,31 (m, 2H), 4,51 (d, J = 28,6 Гц, 2H), 4,32 - 4,02 (m, 14H), 1,56 (s, 3H).
643	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,84 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,74 - 7,50 (m, 4H), 7,46 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,60 (ddd, J = 11,3, 7,9, 6,2 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 4,34 - 4,21 (m, 3H), 4,18-4,03 (m, 4H), 3,75 (dd, J = 11,7, 8,0 Гц, 1H), 3,28 (dd, J = 6,2, 4,0 Гц, 2H), 2,51 - 2,30 (m, 3H), 2,01 - 1,83 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,4 Гц, 3H).
644	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,84 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,75 - 7,50 (m, 5H), 7,51 - 7,30 (m, 2H), 4,60 (ddd, J = 11,5, 7,9, 6,3 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 4,36 - 4,22 (m, 3H), 4,16-4,02 (m, 4H), 3,75 (dd, J = 11,7, 8,0 Гц, 1H), 3,28 (dd, J = 6,2, 4,0 Гц, 2H), 2,52 - 2,31 (m, 3H), 1,94 (ddt, J = 8,8, 5,4, 2,9 Гц, 1H), 1,52 (d, J = 6,3 Гц, 3H).
645	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,84 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,74 - 7,50 (m, 4H), 7,51 - 7,32 (m, 2H), 4,37 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 4,29 (s, 3H), 4,21-3,99 (d, J = 19,3 Гц, 8H), 3,29 - 3,23 (m, 2H), 2,53 - 2,30 (m, 3H), 2,02 - 1,82 (m, 1H).
646	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,74 - 7,45 (m, 4H), 4,57 (dd, J = 16,5, 4,2 Гц, 3H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 4,17-4,06 (m, 4H), 3,75 (dd, J = 11,7, 8,0 Гц, 1H), 3,37 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,57 - 2,32 (m, 3H), 2,09 - 1,85 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,4 Гц, 3H).
647	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,72 - 7,40 (m, 4H), 4,67 - 4,48 (m, 3H), 4,38 - 4,22 (m, 4H), 4,15 (s, 4H), 3,75 (dd, J = 11,7, 8,0 Гц, 1H), 3,37 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 2,58 - 2,32 (m, 3H), 2,08 - 1,87 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

648	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,55 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,7, 2,0 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,62 - 4,33 (m, 4H), 4,20-4,07 (m, 7H), 3,93 - 3,73 (m, 1H), 3,69 - 3,51 (m, 2H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 2H), 2,59 - 1,52 (m, 11H).
649	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (s, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,79 - 7,36 (m, 6H), 4,82 - 4,24 (m, 12H), 4,16 (d, J = 11,4 Гц, 6H), 2,69 - 2,29 (m, 8H).
650	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 7,4, 2,1 Гц, 1H), 7,67 - 7,52 (m, 2H), 7,52 - 7,36 (m, 3H), 4,81 - 4,25 (m, 12H), 4,15 (d, J = 4,4 Гц, 6H), 2,69 - 2,35 (m, 11H).
651	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (s, 1H), 8,16 (td, J = 7,2, 3,1 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 4,80 - 4,07 (m, 18H), 3,87-3,64 (m, 4H), 2,82 (d, J = 34,6 Гц, 4H), 2,53 (s, 3H).
652	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 2H), 4,42 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 2H), 4,15 (s, 4H), 4,10 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 3,28 (m, 3H), 2,81 - 2,66 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,50 - 2,38 (m, 3H), 2,27 - 2,19 (m, 4H), 2,04 - 1,94 (m, 1H).
653	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,55 (t, J = 2,0 Гц, 4H), 4,43 (d, J = 24,3 Гц, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,15 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51 - 2,36 (m, 3H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,87 (s, 3H).
654	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,55 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,09 (s, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 7H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,52 - 2,36 (m, 3H), 2,21 (s, 1H), 2,10 - 1,91 (m, 1H).

655	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,57 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 4,55 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,28 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,15 (m, 4H), 4,11 (s, 3H), 3,88 (t, J = 9,7 Гц, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,15 (p, J = 1,6 Гц, 1H), 3,08 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,00 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 – 2,32 (m, 3H), 2,08 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 2,05 – 1,87 (m, 2H), 1,79 (s, 1H).
656	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,43 – 4,32 (m, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,31 – 3,23 (m, 2H), 2,72 (qr, J = 8,5, 4,5 Гц, 1H), 2,51 – 2,33 (m, 3H), 2,33 – 2,16 (m, 4H), 2,01 – 1,87 (m, 1H).
657	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,51 (s, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,78 (s, 6H), 4,69 – 4,19 (m, 6H), 4,13 (s, 6H), 4,08 (s, 4H).
658	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (dd, J = 5,3, 0,7 Гц, 2H), 7,72 (ddt, J = 7,7, 1,7, 0,8 Гц, 2H), 7,58 (tt, J = 7,6, 0,7 Гц, 2H), 7,48 (dtd, J = 7,6, 1,8, 0,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,45 (m, 4H), 4,12 (d, J = 0,7 Гц, 7H), 3,54 – 3,38 (m, 5H), 3,38 – 3,27 (m, 6H), 3,04 – 2,91 (m, 2H), 2,52 – 2,31 (m, 5H), 2,05 – 1,86 (m, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,75.
659	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (t, J = 0,8 Гц, 2H), 7,72 (ddt, J = 7,6, 1,6, 0,8 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 0,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 4H), 4,12 (d, J = 0,7 Гц, 6H), 3,40 (ddd, J = 12,6, 5,7, 3,2 Гц, 1H), 3,39 – 3,28 (m, 3H), 3,33 – 3,20 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 12,7, 6,9 Гц, 1H), 2,57 (ddd, J = 17,2, 5,3, 1,9 Гц, 1H), 2,52 – 2,33 (m, 4H), 2,17 (dd, J = 17,3, 10,8 Гц, 1H), 2,07 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,59 (ddt, J = 17,0, 11,2, 5,6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,73 (d, J = 2,3 Гц).
660	¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (d, J = 0,6 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,6 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 0,6 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,6 Гц, 2H), 4,51 (s, 4H), 4,12 (d, J = 0,7 Гц, 6H), 3,45 – 3,14 (m, 5H), 2,57 (ddd, J = 17,3, 5,2, 1,9 Гц, 2H), 2,40 (t, J = 11,3 Гц, 2H), 2,17 (dd, J = 17,2, 10,8 Гц, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 2H), 1,59 (dtd, J = 13,2, 11,1, 5,6 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -77,84.

661	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 0,7 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 1,7, 0,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 0,7 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,8, 0,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,45 (m, 5H), 4,12 (d, J = 0,7 Гц, 6H), 3,52 – 3,36 (m, 9H), 3,30 (p, J = 1,7 Гц, 5H), 2,98 (dtd, J = 10,5, 8,8, 6,9 Гц, 3H), 2,49 – 2,35 (m, 3H), 2,05 – 1,86 (m, 3H). Отчет о мультиплете ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,63 – -77,74 (m), -77,76, -77,77 – -77,95 (m).
662	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,48 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,56 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,69 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,11 (d, J = 1,9 Гц, 4H), 4,08 (s, 3H), 2,16 (s, 4H), 2,03 (d, J = 1,9 Гц, 2H), 1,86 (s, 8H).
663	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,69 (s, 4H), 4,11 (s, 6H), 3,90 (d, J = 15,1 Гц, 4H), 3,61 (s, 1H), 3,41 (d, J = 9,7 Гц, 4H), 3,00 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 2,72 (d, J = 48,1 Гц, 3H), 2,27 (d, J = 35,2 Гц, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,81 (d, J = 16,7 Гц, 2H).

Биологический пример 1. Биохимический анализ межбелкового взаимодействия PD-1/PD-L1 и CTLA/CD80.

Соединения тестировали в биохимических анализах межбелкового взаимодействия, чтобы определить, способны ли они специфически блокировать взаимодействие между внеклеточными доменами PD-1/PD-L1 или CTLA/CD80. Связывание белковых пар измеряют с использованием платформы Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA) на основе гранул. Связывание каждой пары белков приводит к близости донорных и акцепторных гранул, что приводит к увеличению сигнала в ALPHA. Нарушение межбелкового взаимодействия с тестируемым соединением приводит к снижению сигнала в ALPHA. Анализы проводят в 25 мМ Hepes (pH 7,4), 150 мМ NaCl, 3,4 мМ EDTA, 0,005% Tween 20 и 0,01% BSA. Конечная концентрация белка в анализах составляла 0,3 нМ (PD-L1 с His-меткой), 2,5 нМ (биотинилированный Fc-PD-1), 1 нМ (CTLA4 с His-меткой) и 1 нМ (биотинилированный CD80). По истечении времени реакции в анализе, равного 60 минутам, при 25°C измеряли связывание с добавлением 20 мкг/мл акцепторных гранул для анализа ALPHA (покрытых анти-His) и 20 мкг/мл донорных гранул для анализа ALPHA (покрытых стрептавидином). Значения IC₅₀ рассчитывали на основании аппроксимации кривых доза-ответ четырехпараметрическим уравнением. Репрезентативные данные приведены ниже в табл. 3.

Таблица 3

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
1	0,080
2	0,135
3	0,318
4	0,086
5	0,213
6	0,099
7	0,430
8	0,590
9	0,490
10	0,270
11	0,172
12	1,492
13	0,482
14	0,224
15	7,508
16	0,173
17	0,163
18	0,266
19	0,199
20	0,546
21	0,525
22	0,506
23	0,221
24	0,179
25	0,080
26	0,060
27	0,090
28	0,436
29	1,091
30	0,475
31	0,334
32	0,187
33	0,138
34	0,231

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
35	0,191
36	1,290
37	1,697
38	0,660
39	0,390
40	0,238
41	0,083
42	3,419
43	0,083
44	0,113
45	0,064
46	0,081
47	0,160
48	0,822
49	0,356
50	0,259
51	0,301
52	0,170
53	0,100
54	0,180
55	0,260
56	0,090
57	8,780
58	6,760
59	0,100
60	0,140
61	0,070
62	0,160
63	2,990
65	0,165
66	0,610
67	0,292
68	0,403
69	2,622

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
70	0,784
71	0,081
72	0,198
73	0,370
74	1,340
75	0,877
76	0,090
77	0,192
78	0,064
79	0,292
80	0,360
81	4,176
82	0,335
83	0,560
84	0,189
85	0,976
86	3,050
87	5,883
88	0,217
89	0,286
90	0,156
91	0,978
92	1,026
93	0,566
94	0,862
95	0,233
96	1,495
97	0,701
98	0,647
99	0,407
100	0,146
101	0,130
102	0,223
103	0,071

043283

104	0,077
105	0,302
106	0,360
107	1,540
108	0,474
109	0,586
110	0,327
111	0,297
112	0,076
113	0,211
114	0,064
115	0,115
116	0,064
117	0,281
118	0,715
119	0,115
120	0,320
121	0,064
122	1,692
123	0,112
124	0,190
125	0,225
126	0,272
127	0,064
128	0,557
129	0,064
130	0,185
131	0,309
132	0,753
133	0,064
134	0,064
135	0,733
136	0,147
137	0,168
138	0,161

139	0,213
140	0,260
141	0,064
142	0,200
143	0,410
144	0,240
145	0,100
146	0,130
147	0,060
148	0,060
149	0,270
150	0,200
151	0,684
152	0,073
153	0,396
154	0,126
155	1,647
156	0,084
157	0,064
158	0,162
159	0,150
160	0,128
161	0,167
162	0,116
163	0,177
164	0,122
165	0,187
166	0,233
167	0,262
168	0,196
169	0,344
170	0,227
171	0,208
172	0,222
173	0,209

174	0,219
175	0,110
176	0,111
177	0,330
178	0,553
179	0,211
180	1,032
181	1,510
182	0,547
183	0,888
184	0,763
185	0,480
186	0,100
187	0,280
188	0,120
189	0,094
190	0,200
191	0,143
192	0,156
193	0,133
194	0,149
195	0,064
196	0,170
197	0,230
198	0,121
199	0,126
200	0,132
201	0,280
202	0,144
203	0,129
204	0,110
205	0,079
206	0,113
207	0,104
208	0,223

043283

209	0,175
210	0,30
211	0,095
212	0,48
213	0,840
214	0,260
215	0,110
216	0,210
217	0,140
218	0,140
219	0,190
220	0,360
221	0,227
222	0,291
223	0,584
224	0,393
225	0,288
226	0,474
227	0,136
228	0,168
229	0,229
230	0,331
231	0,064
232	0,312
233	0,451
234	0,088
235	0,106
236	0,064
237	0,064
238	0,297
239	0,300
240	0,090
241	0,270
242	0,140
243	0,110

244	0,080
245	0,150
246	0,210
247	0,130
248	0,180
249	2,670
250	0,120
251	0,070
252	0,060
253	0,090
254	0,110
255	0,080
256	0,160
257	0,426
258	0,673
259	0,273
260	0,295
261	0,128
262	0,465
263	0,379
264	0,407
265	0,225
266	0,243
267	0,606
268	0,352
269	0,230
270	0,378
271	1,704
272	2,426
273	0,265
274	0,117
275	0,064
276	0,270
277	0,652
278	0,538

279	0,343
280	0,180
281	1,194
282	1,573
283	0,711
284	0,816
285	0,358
286	0,060
287	0,340
288	0,260
289	0,060
290	0,259
291	0,216
292	0,229
293	0,516
294	0,298
295	0,414
296	0,222
297	0,254
298	0,181
299	0,260
300	0,299
301	0,250
302	0,089
303	0,256
304	0,290
305	0,244
306	0,245
307	0,167
308	0,337
309	0,178
310	0,216
311	0,240
312	0,295
313	0,327

043283

314	0,142
315	0,18
316	0,17
317	0,220
318	0,150
319	3,870
320	3,720
321	0,460
322	0,230
323	0,120
324	0,358
325	1,860
326	0,180
327	0,238
328	4,042
329	0,955
330	5,676
331	0,669
332	0,743
333	0,171
334	0,246
335	0,172
336	0,137
337	1,102
338	0,565
339	0,192
340	0,118
341	0,094
342	0,107
343	0,126
344	0,114
345	0,313
346	0,323
347	0,245
348	0,138

349	0,389
350	0,737
351	0,283
352	4,633
353	0,064
354	0,133
355	0,129
356	0,102
357	0,096
358	0,141
359	0,132
360	0,401
361	0,130
362	0,074
363	0,424
364	0,244
365	0,070
366	0,115
367	0,064
368	0,064
369	0,078
370	0,064
371	0,213
372	0,104
373	0,130
374	0,183
375	0,459
376	0,208
377	0,098
378	0,396
379	0,155
380	0,203
381	0,085
382	0,289
383	0,887

384	0,154
385	0,292
386	0,879
387	0,625
388	1,223
389	0,211
390	0,146
391	0,232
392	0,246
393	2,229
394	1,782
395	9,235
396	2,015
397	0,561
398	0,195
399	0,324
400	0,173
401	0,295
402	0,175
403	0,070
404	0,070
405	0,160
406	0,280
407	0,186
408	0,139
409	0,124
410	0,316
411	0,321
412	0,187
413	0,162
414	0,559
415	0,195
416	0,140
417	0,196
418	0,219

043283

419	0,542
420	0,449
421	0,603
422	0,554
423	0,237
424	0,617
425	0,414
426	0,273
427	0,136
428	0,272
429	0,349
430	0,071
431	0,124
432	0,084
433	0,259
434	0,064
435	0,064
436	5,463
437	0,086
438	1,34
439	0,646
440	1,873
441	0,064
442	0,146
443	0,246
444	0,074
445	0,069
446	0,138
447	0,064
448	0,064
449	0,285
450	0,064
451	0,101
452	0,086
453	0,139

454	0,064
455	0,145
456	0,186
457	0,172
458	0,087
459	0,344
460	0,157
461	0,159
462	0,346
463	0,076
464	0,11
465	0,158
466	0,073
467	0,146
468	0,123
469	0,26
470	0,094
471	0,119
472	0,066
473	0,093
474	0,219
475	0,162
476	0,622
477	0,246
478	0,064
479	0,239
480	0,064
481	0,227
482	0,108
483	0,341
484	0,122
485	0,229
486	0,29
487	0,123
488	0,064

489	0,332
490	0,565
491	0,064
492	0,092
493	0,109
494	0,139
495	0,247
496	0,386
497	0,276
498	0,169
499	0,203
500	0,232
501	0,087
502	0,064
508	0,084
509	0,106
510	0,192
511	0,197
512	0,101
513	0,064
514	0,09
515	0,342
516	0,064
517	0,106
518	0,144
519	0,277
520	0,072
521	0,071
522	0,064
523	0,181
524	0,115
525	0,105
526	0,168
527	0,089
528	0,064

043283

529	0,091
530	0,212
531	0,225
532	0,273
533	0,096
534	0,299
535	0,095
536	0,276
537	0,064
538	0,199
539	0,171
540	0,072
541	0,094
542	0,392
543	0,2
544	0,238
545	0,214
546	0,089
547	0,064
548	0,665
549	0,194
550	0,593
551	0,464
552	0,144
553	0,118
554	0,099
555	0,345
556	0,176
557	0,09
558	0,064
559	0,12
560	0,144
561	0,164
562	0,151
563	0,431

564	0,2
565	0,43
566	0,13
567	0,064
568	0,293
569	0,59
570	0,414
571	0,064
572	0,064
573	0,089
574	0,133
575	0,064
576	0,641
577	0,064
578	0,182
579	0,782
580	0,359
581	0,201
582	0,19
583	0,064
584	0,118
585	0,442
586	0,29
587	0,515
588	0,17
589	0,291
590	0,131
591	0,138
592	0,151
593	0,346
594	0,12
595	0,064
596	0,181
597	0,129
598	0,178

599	0,174
600	0,064
601	0,196
602	0,145
603	0,073
604	0,064
605	0,113
606	0,077
607	0,064
608	0,064
609	0,079
610	0,313
611	0,21
612	0,064
613	0,182
614	0,079
615	0,291
616	0,069
617	0,064
618	0,064
619	0,178
620	0,101
621	1,054
622	0,26
623	0,064
624	0,152
625	0,074
626	0,064
627	0,081
628	0,064
629	0,083
630	0,437
631	0,064
632	0,172
633	0,064

634	0,064
635	0,098
636	0,12
637	0,134
638	0,079
639	0,066
640	0,167
641	0,064
642	0,064
643	0,064

644	0,093
645	0,064
646	0,064
647	0,064
648	0,08
649	0,128
650	0,064
651	0,064
652	0,12
653	0,064

654	0,071
655	0,064
656	0,167
657	0,064
658	0,196
659	0,121
660	0,135
661	0,064
662	0,082
663	0,281

Приведенные выше данные демонстрируют, что соединения согласно настоящему изобретению в целом эффективны при блокировании взаимодействия PD-1/PD-L1.

Репортерный анализ PD-1/PD-L1 с помощью NFAT

Соединения тестировали в функциональном репортерном анализе с совместным культивированием, в котором опосредованная TCR активность NFAT ингибируется взаимодействием PD-1 с PD-L1. Блокирование взаимодействия PD-1/PD-L1 нарушает опосредованное PD-1 снижение передачи сигналов TCR и значительно увеличивает NFAT-опосредованную транскрипцию люциферазы. Сначала клетки CHO, экспрессирующие поверхностно-связанные антитела к CD3 и PD-L1 (искусственные антигенпрезентирующие клетки, aAPC-PD-L1), высеивали на ночь. Клетки Jurkat, сверхэкспрессирующие PD-1 и экспрессирующие конструкцию люциферазы под контролем NFAT, разбавляли средой для анализа RPMI (RPMI 1640 с 2% FBS), смешивают с соединениями и сразу же высеивают на монослой aAPC-PD-L1. Затем совместную культуру инкубируют в течение 6 часов при 37°C. Люциферазную активность оценивают путем добавления реагента ONE-Glo и измерения люминесценции с помощью планшет-ридера. Значения IC₅₀ рассчитывают на основании аппроксимации кривых доза-ответ четырехпараметрическим уравнением (табл. 4).

Биохимический анализ межбелкового взаимодействия PD-L1/PD-L1 в отношении димеризации

Соединения тестировали в биохимических анализах межбелкового взаимодействия, чтобы определить, способны ли они специфически димеризовать внеклеточные домены PD-1. Димеризацию белков (PD-L1 с His-меткой и PD-L1 с FLAG-меткой) измеряют с использованием платформы Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA) на основе гранул. Димеризация PD-L1, вызванная соединением, приводит к близости донорных и акцепторных гранул, что приводит к увеличению сигнала в ALPHA. Анализы проводят в 25 mM Hepes (pH 7,4), 150 mM NaCl, 3,4 mM EDTA, 0,005% Tween 20 и 0,01% BSA. Конечная концентрация белка в анализах составляла 0,5 nM (PD-L1 с His-меткой) и 0,5 nM (PD-L1 с FLAG-меткой). По истечении времени реакции в анализе, равного 2 часам, при 25°C добавляли 20 мкг/мл (конечная концентрация для анализа) акцепторных гранул для анализа ALPHA (покрытых антителом к His) и инкубировали в течение 60 минут при 25°C. Связывание измеряли после заключительной 60-минутной инкубации с 40 мкг/мл (конечная концентрация для анализа) донорными гранулами для анализа ALPHA (покрытых антителом к FLAG). Значения AC₅₀ рассчитывали на основании аппроксимации кривых доза-ответ четырехпараметрическим уравнением (табл. 4).

Таблица 4

№	AC ₅₀ димера PDL1	EC ₅₀ NFAT- люциферазы
1	240,33	66
2	202,6	90
3	392,74	218
4	335,51	59
5	393,97	274
6	305,57	126
7	583,46	3442
8	644,47	5852
9	607,65	375
10	403,62	142
11	462,83	163
12	757,1	299
13	347,99	403
14	353,78	87
15	10000	50000
16	282,19	49
17	408,39	99
18	426,95	391
19	611,82	50000
20	10000	1164
21	731,29	193

№	AC ₅₀ димера PDL1	EC ₅₀ NFAT- люциферазы
22	685,61	252
23	335,84	108
24	338,33	89
25	229,05	76
26	215,35	78
27	205,5	157
28	530,34	156
29	1357,1	50000
30	446,13	181
31	247,95	325
32	252,14	242
33	527,94	138
34	668,28	271
35	371,63	40
36	10000	1608
37	516,49	667
38	1702,4	1607
39	282,95	291
40	694,13	3977
41	840,99	1206
42	10000	3046

43	372,8	214
44	369,96	145
45	325,08	68
46	311,32	55
47	694,52	215
48	2569,1	332
49	402,54	123
50	578,04	77
51	653,49	3264
52	586,85	220
53	353,66	104
54	201,78	131
55	421,05	211
56	259,11	104
57	319,44	277
58	728,88	711
59	291,2	56
60	260,45	59
61	211,47	50
62	311,93	201
63	387,65	314
65	167,34	957
66	306,4	1717
67	509,76	1806
68	769,42	50000
69	1489,1	50000
70	356,8	1131
71	298,23	842
72	144,68	175
73	141,66	222
74	120,4	128
75	733,44	606
76	364,58	81
77	243,78	44
78	276,77	55

79	428,2	221
80	481,52	286
81	10000	50000
82	1287,4	193
83	2505,1	94
84	749,38	75
85	1984,9	1027
86	10000	50000
87	10000	314
88	443,98	209
89	984,05	145
90	459,79	90
91	1327,2	579
92	10000	906
93	3077,7	234
94	7667,6	844
95	935,74	1008
96	6153,3	10199
97	755	50000
98	4099,2	296
99	694,66	568
100	733,69	94
101	319,17	250
102	916,48	194
103	273,94	63
104	762,09	108
105	631,44	630
106	766,54	6565
107	10000	922
108	3331,7	105
109	9105,7	11321
110	3779,4	893
111	2805,9	1010
112	334,96	92
113	345,93	121

114	128,97	169
115	215,77	251
116	182,89	221
117	208,11	281
118	10000	75
119	199,58	684
120	445,1	54
121	49,136	118
122	273,52	178
123	162,4	66
124	141,41	189
125	75,808	96
126	149,37	89
127	147,82	573
128	850,98	597
129	138,43	412
130	362,76	90
131	380,73	51
132	1987,6	335
133	80,854	73
134	93,585	121
135	893,64	323
136	497,22	64
137	911,52	185
138	478,77	74
139	316,16	119
140	523,32	40
141	61,477	83
142	444,64	86
143	935,68	218
144	821,08	160
145	284,53	62
146	376,2	84
147	219,91	21
148	240,84	50

149	644,02	174
150	555,04	198
151	10000	3920
152	193,3	2405
153	10000	50000
154	10000	6236
155	354,32	461
156	198,61	57
157	199,71	35
158	195,23	103
159	242,49	86
160	257,43	98
161	447,76	217
162	220,19	60
163	178,77	92
164	169,19	52
165	363,23	116
166	396,99	137
167	416,64	188
168	328,93	91
169	614,81	144
170	289,16	114
171	332,93	88
172	352,96	107
173	344,94	87
174	418,66	75
175	301,88	89
176	255,56	71
177	458,57	126
178	342,2	181
179	243,89	133
180	7553,7	610
181	10000	50000
182	734,41	315
183	838,01	360

184	502,06	271
185	368,99	617
186	253,73	124
187	498,41	232
188	290,06	129
189	489,49	41
190	704,99	41
191	602,43	279
192	473,83	64
193	513,8	92
194	593,95	169
195	437,96	48
196	434,26	95
197	412,83	68
198	331,55	125
199	361,43	61
200	593,43	100
201	250,63	181
202	330,42	47
203	602,8	121
204	415,43	70
205	423,98	73
206	509	59
207	367,58	52
208	446,16	41
209	442,05	18
210	250,74	123
211	161,64	74
212	284,89	189
213	942,18	458
214	345,44	536
215	287,86	154
216	566,87	191
217	295,45	98
218	267,04	154

219	136,53	144
220	443,54	180
221	425,01	186
222	567,51	134
223	667,4	305
224	613,37	245
225	299,81	117
226	559,43	368
227	318,49	65
228	337,06	96
229	320,33	201
230	627,52	284
231	317,88	49
232	377,77	117
233	472,96	353
234	212,85	37
235	306,18	45
236	213,57	54
237	301,81	52
238	363,63	337
239	1266	250
240	301,58	121
241	912,47	274
242	424,01	81
243	396,89	83
244	255,87	130
245	309,98	202
246	724,79	2078
247	366,02	156
248	408,37	138
249	10000	50000
250	253,1	929
251	261,95	50000
252	357,76	82
253	255,07	78

254	202,9	633
255	138,35	172
256	613,08	263
257	528,03	268
258	10000	3534
259	372,54	1977
260	869,26	1872
261	494,43	117
262	1383,3	1409
263	796,17	1060
264	806,91	1136
265	579,77	238
266	606,61	640
267	416,46	484
268	405,02	275
269	455,1	347
270	490,29	208
271	10000	50000
272	2199,5	1519
273	299,55	261
274	374,67	94
275	177,21	27
276	558,56	278
277	2992,8	616
278	1886,1	923
279	996,73	423
280	577,23	1093
281	1110,6	256
282	10000	352
283	810,85	203
284	928,54	520
285	636,77	156
286	233,86	101
287	911,62	5209
288	221,54	132

289	253,52	61
290	757,43	234
291	431,8	10913
292	329,88	205
293	768,18	243
294	510,87	267
295	528,13	217
296	351,75	95
297	404,21	223
298	343,89	126
299	320,99	122
300	509,06	175
301	852,36	311
302	351,12	156
303	564,3	173
304	589,38	391
305	390,28	102
306	417,73	138
307	366,17	70
308	376,22	152
309	392,45	84
310	391,31	173
311	318,45	158
312	476,32	176
313	637,34	426
314	311,4	77
315	110,9	52
316	219,01	85
317	625,74	169
318	197,44	87
319	10000	50000
320	186,69	111
321	934,73	1025
322	596,63	276
323	187,05	87

324	443	195
325	1664,9	50000
326	235,57	135
327	1194,4	150
328	10000	50000
329	647,48	223
330	10000	286
331	332,12	236
332	1070,4	50000
333	355,27	100
334	484,05	120
335	397,45	146
336	328,96	200
337	419,55	238
338	393,49	344
339	392,15	204
340	542,53	91
341	669,95	83
342	459,66	54
343	519,17	92
344	403,75	57
345	423,04	80
346	452,36	95
347	567,07	84
348	407,79	64
349	268,4	151
350	5440,8	550
351	566,15	83
352	10000	2822
353	262,56	47
354	392,78	58
355	336,38	68
356	345,82	44
357	316,85	77
358	445,56	69

359	398,4	52
360	636,01	115
361	380,23	56
362	273,29	51
363	419,83	162
364	562,57	126
365	395,18	88
366	418,51	136
367	401,17	34
368	494,92	46
369	451,56	193
370	246,32	48
371	423,53	68
372	375,51	47
373	396,81	159
374	310,58	46
375	810,72	179
376	455,77	88
377	461,33	83
378	492,68	124
379	304,77	24
380	903,67	86
381	220,58	35
382	1018,8	173
383	438,4	321
384	1529,5	87
385	246,71	143
386	1139	1070
387	658,16	233
388	831,08	5277
389	711,54	98
390	537,01	110
391	412,01	64
392	418,26	116
393	10000	50000

394	10000	50000
395	10000	50000
396	10000	50000
397	3410,2	291
398	434,16	139
399	589,87	60
400	601,31	47
401	652,27	121
402	256,72	147
403	223,08	68
404	206,21	107
405	371,33	186
406	348,29	255
407	320,76	92
408	245,75	89
409	276,42	68
410	265,76	94
411	220,22	109
412	177,99	121
413	190,09	159
414	477,79	410
415	463,96	227
416	297,81	102
417	254,17	339
418	353,69	134
419	154,71	304
420	648,16	188
421	10000	50000
422	360,44	132
423	1137,7	216
424	5708,9	50000
425	689,58	230
426	465,34	98
427	567,52	107
428	533,99	178

429	539,48	133
430	426,93	76
431	301,45	56
432	221,18	249
433	411,65	95
434	138,15	31
435	119,7	27
436	252,11	114
437	248,47	41
438	1067,7	446
439	639,68	158
440	3589,1	1357
441	354,66	112
442	205,36	88
443	267,4	57
444	336,13	32
445	249,34	35
446	309,41	54
447	354,48	24
448	388,09	28
449	420,34	46
450	83,295	153
451	246,61	131
452	197,92	95
453	208,68	98
454	548,84	140
455	307,89	79
456	220,61	55
457	350,98	120
458	291,36	169
459	467,3	146
460	422,41	198
461	280,93	130
462	313,97	165
463	250,21	88

464	394,11	139
465	276,08	84
466	328,83	97
467	293,02	90
468	148,43	44
469	377,61	166
470	251,52	121
471	141,95	49
472	159,64	40
473	178,06	57
474	637,08	95
475	338,67	50
476	384,96	171
477	393,47	66
478	209,93	16
479	517,18	109
480	218,25	29
481	245,05	72
482	309,56	56
483	304,7	153
484	195,44	72
485	293,8	63
486	234,14	148
487	180,17	65
488	321,37	67
489	1160,7	43
490	1365,8	104
491	225,05	43
492	127,28	65
493	165,61	40
494	139,69	57
495	373,48	180
496	450,5	176
497	242,05	158
498	179,03	80

499	455,99	110
500	324,11	89
501	262,7	76
502	209,05	40
508	193,02	80
509	179,77	81
510	161	41
511	198,59	60
512	255,73	127
513	155,63	141
514	187,1	135
515	326,79	162
516	277,85	68
517	282,44	100
518	318,12	151
519	438,99	71
520	179,81	82
521	126,14	50
522	209,96	79
523	268,2	84
524	274,9	54
525	322,25	43
526	307,95	155
527	238,19	92
528	187,07	76
529	157,29	104
530	392,15	100
531	449,69	74
532	271,56	68
533	156,78	37
534	153,8	46
535	156,47	60
536	234,37	99
537	160,28	46
538	559,01	99

539	314,53	63
540	401,53	46
541	345,59	80
542	275,46	83
543	199,23	62
544	1741,3	111
545	493,12	124
546	373,32	125
547	248,97	73
548	353,21	142
549	393,57	96
550	1165,1	148
551	358,35	92
552	352,37	169
553	425,98	122
554	240,08	130
555	379,07	106
556	513,98	74
557	313,91	115
558	210,24	50
559	261,43	66
560	433,11	162
561	203,15	31
562	473,43	58
563	545,94	98
564	330,63	58
565	326,42	90
566	293,18	63
567	227,96	21
568	646,29	164
569	593,64	153
570	427,87	184
571	259,53	96
572	351,82	130
573	257,44	75

574	310,5	150
575	227,13	73
576	432,38	187
577	90,285	63
578	267,8	198
579	448,31	165
580	306,36	194
581	187,05	149
582	135,62	121
583	53,288	65
584	84,945	115
585	492,38	129
586	469,53	85
587	496,67	105
588	390,01	58
589	307,89	99
590	676,48	56
591	195,23	28
592	246,23	43
593	246,65	82
594	239,11	21
595	117,9	17
596	215,39	32
597	281,77	31
598	174,83	60
599	189,42	99
600	137,66	34
601	268,53	88
602	217,64	73
603	195,39	159
604	254,67	34
605	256,04	60
606	203,59	74
607	142,37	36
608	379,95	18

609	396,2	56
610	227,28	73
611	233,34	145
612	282,68	19
613	377,69	92
614	169,8	63
615	294,52	144
616	188,86	60
617	309,56	74
618	205,79	27
619	223,42	102
620	154,07	143
621	224,96	71
622	231,74	79
623	192,23	94
624	163,79	39
625	129,55	32
626	263,43	25
627	189,61	58
628	171,09	53
629	157,06	14
630	200,17	40
631	130,42	25
632	229,73	47
633	233,21	46
634	232,31	14
635	134,19	50
636	180,16	25
637	243,34	42
638	98,219	42
639	563,95	31
640	525,75	50
641	64,437	44
642	60,016	31
643	44,34	48

644	35,75	48
645	36,462	49
646	66,651	48
647	51,449	37
648	287,34	38
649	220,43	21
650	76,27	35
651	68,737	26
652	104,79	46
653	64,175	15
654	142,04	39
655	154,84	50
656	199,94	43
657	274,75	21
658	253,78	49
659	306,76	39
660	663,58	39
661	356,06	30
662	688,81	36
663	618,38	49

Биологический пример 2. Активность соединения 139 *in vitro* в отношении HBV-специфических Т-клеток из МНПК пациентов с ХГВ.

В этом примере показано действие соединения 139 на функцию HBV-специфических Т-клеток в мононуклеарных клетках периферической крови, полученных от пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ). Сообщалось, что ингибирование взаимодействия между программируемой смертью 1 (PD-1) и его лигандом (PD-L1) с помощью специфических моноклональных антител усиливает противовирусную функцию HBV-специфических Т-клеток. В этом исследовании была оценена способность описанного в настоящем документе ингибитора PD-L1 (т.е. соединения 139) усиливать функции HBV-специфических Т-клеток в мононуклеарных клетках периферической крови (МНПК), выделенных от пациентов с храни-

ческим гепатитом В (ХГВ). МНПК от пациентов с ХГВ обрабатывали в течение 6 дней соединением 139 или ДМСО в присутствии коровых пептидов HBV с последующей повторной стимуляцией в течение 16 часов перед анализом CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток с помощью проточной цитометрии. По сравнению с контролями, обработанными ДМСО, обработка соединением 139 увеличивала процент интерферона- γ (IFN- γ)⁺ CD8⁺ Т-клеток в 2,5 раза ($p=0,01$) и IFN- γ ⁺ CD4⁺ Т-клеток в 2,5 раза ($p=0,003$). Соединение 139 также значительно увеличивало экспрессию гранзима В (GrB) в HBV-специфических CD8⁺ Т-клетках в 1,2 раза ($p=0,015$) и в CD4⁺ Т-клетках в 1,8 раза ($p=0,045$). Увеличение продукции IFN- γ и GrB в CD8⁺ Т-клетках после обработки соединением 139 было сравнимо с таковым, индуцированным дурвалумабом, доступным на рынке моноклональным антителом к PD-L1. Эти данные демонстрируют, что соединение 139 усиливает противовирусную функцию HBV-специфических CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток от пациентов с ХГВ *in vitro* до степени, сравнимой с моноклональными антителами к PD-L1.

Материалы и методы

Соединения

Соединение 139 растворяли в 100% ДМСО для приготовления 10 мМ исходного раствора и хранили при -20°C. Аб к PD-L1 дурвалумаб было произведено и очищено в Gilead Sciences. Во всех анализах соединение 139 оценивали в дозе 650 нМ, что представляет собой концентрацию, в 2 раза превышающую значение EC₉₀, определенное в анализе поликлональной активации крови человека. Дурвалумаб (durva) использовали в концентрации 10 мкг/мл, как в ранее опубликованных исследованиях (Boni et al. J Virol, 2007; 81(8); 4215-4225).

Цельная кровь от доноров с ХГВ

Доноры с ХГВ были предоставлены C&M LabPro, LLC (Сан-Франциско, Калифорния), MT Group, Inc. (Ван-Найс, Калифорния) и BioIVT (Вестбери, Нью-Йорк). Цельную кровь собирали у доноров с ХГВ в пробирки с K2 ЭДТА (Becton Dickinson, Франклин Лейке, Нью-Джерси) и отправляли срочной доставкой в Gilead Sciences, Inc. МНПК из образцов крови выделяли в Gilead Sciences с использованием протокола, описанного ниже. В табл. 5 обобщена реактивность s-антигена HBV (HBsAg) и e-антигена HBV (HBeAg), а также демографические данные для пациентов с ХГВ в этом исследовании.

Таблица 5

Демографические данные пациентов с ХГВ

Идентификационный № донора	HBsAg	HBeAg	Возраст	Пол
1	+	+	74	М
2	+	–	59	М
3	+	н.д.	36	Ж
4	+	–	65	М
5	+	+	63	Ж
6	+	н.д.	67	Ж
7	+	–	53	Ж
8	+	+	59	М
9	+	–	44	Ж
10	+	–	69	М
11	+	–	48	М
12	+	–	55	М
13	+	+	49	Ж
14	+	н.д.	48	М

н.д.=нет данных

Анализ

Выделение МНПК из цельной крови

МНПК выделяли из цельной крови с использованием стандартного градиента Ficoll® Paque. Вкратце, 25-30 мл крови аккуратно наливали поверх 15 мл раствора Ficoll® Paque Plus (GE Healthcare, Чикаго, Иллинойс) в 50 мл пробирку типа Falcon и центрифугировали в Allegra X-14R (Beckman Coulter, Индианаполис, Индиана) при 520 g в течение 20 минут при 25°C. Слой мононуклеарных клеток дважды промывали промыточным буфером для МНПК (среда RPMI 1640 - GlutaMAX-I (Life Technologies, Карлсбад, Калифорния)) с добавлением 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (FBS; Hyclone, Логан, Юта). Затем клетки центрифугировали при 520 g в течение 5 минут и лизировали эритроциты (RBC) в течение 5 минут при комнатной температуре с использованием буфера для лизиса эритроцитов (eBioscience, Сан-Диего, Калифорния). После заключительной промывки промыточным буфе-

ром для МНПК клетки повторно суспендировали в среде для культивирования клеток, состоящей из культуральной среды RPMI 1640 с добавкой 25 мМ HEPES (Life Technologies), 100 ед/мл пенициллина/стрептомицина (Sigma Aldrich, Сент-Луис, Миссури), 1х заменимых аминокислот (Life Technologies, Карлсбад, Калифорния), 10% FBS и 20 ед/мл интерлейкина-2 (IL-2) (Miltenyi Biotec, Саннивейл, Калифорния) до определения числа и жизнеспособности клеток с использованием трипанового синего (VWR, Раднор, Пенсильвания) методом исключения красителя. PBMC либо впоследствии использовали для анализа размножения Т-клеток, либо перед дальнейшим использованием подвергали криоконсервации в 10% ДМСО в FBS.

Анализ 7-дневного размножения и вторичного иммунного ответа CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток

МНПК высевали по $2-4 \times 10^5$ клеток/лунку в 96-луночные круглодонные планшеты (Corning, Нью-Йорк). Пул перекрывающихся 15-мерных пептидов из 11-аминокислот (амк), охватывающих всю последовательность корового белка HBV, добавляли в концентрации 100-300 нг/мл в присутствии 650 нМ соединения 139, или 10 мкг/мл дурвалумаба, или эквивалентного объема ДМСО (Sigma Aldrich). МНПК инкубировали в течение 7 дней при 37°C с 5% CO₂ в инкубаторе с увлажненной атмосферой. Через 4 дня в среду для культивирования клеток (как описано выше) добавляли свежую среду, содержащую IL-2 (без пептидов, соединения 139 или дурвалумаба). На 6 день PBMC повторно стимулировали добавлением 100-300 нг/мл коровых пептидов HBV или ДМСО. Соединение 139 или дурвалумаб также добавляли во время повторной стимуляции. Для ингибирования транспорта белков в каждую лунку добавляли раствором 1 мкг/мл брэфельдина А (Sigma). После инкубации в течение ночи клетки обрабатывали для анализа методом иммуноокрашивания и проточной цитометрии, как описано в настоящем.

Иммуноокрашивание и проточная цитометрия

После повторной стимуляции в течение ночи пулом пептидов и соединением 139 или дурвалумабом МНПК осаждали центрифугированием на 7 день и дважды промывали PBS. Промытые клетки повторно суспендировали в красителе на жизнеспособность Live/Dead Aquamine (Invitrogen) в соответствии с инструкциями производителя для определения жизнеспособности клеток методом проточной цитометрии. Окрашенные Live/Dead Aqua МНПК дважды промывали буфером для окрашивания FACS (1% FBS в PBS), а затем инкубировали с 50 мкл блокирующего Fc реагента (BD Biosciences, Франклин Лейкс, Нью-Джерси) в течение 10 минут при комнатной температуре. Смесь антител (50 мкл/лунку), описанную в таблице 6, добавляли к блокирующему раствору для окрашивания поверхностных антигенов, и PBMC инкубировали с антителами в течение 40 минут при 4°C. МНПК осаждали центрифугированием, как описано выше, и дважды промывали буфером FACS с последующей фиксацией 1х буфером FoxP3 Fix/Perm (eBioscience) в течение 1 ч. Клетки дважды промывали пермеабиллизующим реагентом, включенным в набор для окрашивания FoxP3, и инкубировали с антителами для внутриклеточного окрашивания IFN- γ и GrB (табл. 6) при 1,0 мкг/мл. После 1 часа инкубации при 4°C PBMC центрифугировали и дважды промывали перед повторным суспендированием в буфере FACS. Окрашенные МНПК анализировали методом проточной цитометрии с использованием анализатора клеток BD LSRFortessa X-20 (Becton Dickinson). BD Comp Beads (BD Biosciences) использовали в качестве компенсационного контроля. CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетки были идентифицированы путем гейтирования популяции живых Aquamine⁺ CD3⁺CD8⁺ и Aquamine⁺CD3⁺CD4⁺ МНПК, соответственно.

Таблица 6

Антитела для проточной цитометрии			
Антитело	Флуорофор	Клон	Поставщик
CD3	Percp-Cy5.5	UCHT1	BD Biosciences
CD4	BV650	SK3	BD Biosciences
CD8	BV605	SK1	BD Biosciences
Гранзим В	Alexa Fluor® 647	GB11	BD Biosciences
IFN- γ	APC-Cy7	B27	BioLegend®

Анализ данных

Данные проточной цитометрии анализировали с использованием программного обеспечения для анализа проточной цитометрии FlowJo v10 (TreeStar, Ашленд, Орегон). Данные экспортировали и проводили статистический анализ с использованием GraphPad Prism v6 (GraphPad Software, Ла-Хойя, Калифорния). Статистическую значимость относительно контроля ДМСО рассчитывали с помощью двустороннего парного t-критерия.

Результаты

Для оценки влияния соединения 139 на активацию HBV-специфических Т-клеток МНПК, выделенные от 14 доноров с ХГВ, стимулировали пулом 15-мерных пептидов, охватывающих последовательность корового белка HBV. Во время стимуляции пептидами МНПК обрабатывали соединением 139 (650 нМ) или контрольным наполнителем (ДМСО) в течение 6 дней. После 6 дней стимуляции пептидами и

обработки соединением 139 МНПК повторно стимулировали в течение 16 часов свежими пептидами и соединением 139 или ДМСО. В качестве идентификаторов эффекторной функции измеряли внутриклеточные уровни IFN- γ (противовирусный цитокин) и GrB (маркер цитотоксической функции) методом проточной цитометрии в популяциях CD3⁺CD8⁺ и CD3⁺CD4⁺ Т-клеток.

В МНПК, стимулированных коровым пептидом HBV, выделенных от 14 доноров с ХГВ, соединение 139 значительно увеличивало частоты как IFN- γ ⁺ (в 2,5 раза, $p=0,01$), так и GrB⁺ (в 1,2 раза, $p=0,015$) CD8⁺ Т-клеток, как по сравнению с МНПК, обработанными ДМСО (фиг. 1А и табл. 7). В целях контроля дурвалумаб, доступное на рынке моноклональное антитело α -PD-L1, также тестировали в МНПК, выделенных от 9 из 14 доноров с ХГВ. Авторы обнаружили, что как соединение 139, так и дурвалумаб индуцировали сопоставимое увеличение IFN- γ ⁺ CD8⁺ Т-клеток (в 2,5 раза против 2,7 раза, соответственно, $p=0,21$) и GrB⁺ CD8⁺ Т-клеток (в 1,2 раза против 1,1 раза, соответственно, $p=0,53$) (фиг. 1В и табл. 7). Эти данные согласуются с предыдущим отчетом, в котором IFN- γ ⁺ клетки в CD8⁺ Т и CD4⁺ Т-клетках были повышены в 1,8-8,2 раза ($p=0,028$) и 2,2-4,3 раза ($p=0,01$) соответственно у 8 продемонстрировавших ответ пациентов из 24 пациентов после лечения *in vitro* антителом α -PD-L1 (Fiscaro et al., Gastroenterology, 2010; 138(2): 682-693, 93 e1-4).

Таблица 7

Соединение 139 усиливает продукцию IFN- γ и гранзима В в CD8⁺ Т-клетках при ХГВ

Идентификационный № донора	IFN- γ ⁺ CD8 ⁺ Т-клетки						GrB ⁺ CD8 ⁺ Т-клетки					
	% IFN- γ ⁺			Кратность изменения относительно ДМСО			% GrB ⁺			Кратность изменения относительно ДМСО		
	ДМСО	Соединение 139	Durva ¹	Соединение 139	Durva		ДМСО	Соединение 139	Durva	Соединение 139	Durva	
1	0,94	1,53	н.в. ₂	1,63	н.в.		33,40	32,30	н.в.	0,97	н.в.	
2	1,85	2,63	н.в.	1,42	н.в.		47,30	47,80	н.в.	1,01	н.в.	
3	0,26	0,94	н.в.	3,62	н.в.		5,27	8,78	н.в.	1,67	н.в.	
4	0,04	0,41	0,36	11,08	9,73		38,80	50,30	47,20	1,30	1,22	
5	0,20	0,61	н.в.	3,00	н.в.		14,31	30,67	н.в.	2,14	н.в.	
6	1,45	3,06	3,99	2,12	2,76		24,80	28,15	17,70	1,14	0,71	
7	0,94	0,90	1,20	0,95	1,27		23,93	24,10	22,93	1,01	0,96	
8	0,79	3,28	0,85	4,13	1,07		38,02	45,05	47,23	1,18	1,24	
9	3,90	4,69	н.в.	1,20	н.в.		19,30	20,20	н.в.	1,05	н.в.	
10	0,20	0,30	0,73	1,46	3,61		30,07	33,50	31,77	1,11	1,06	
11	6,69	7,74	8,18	1,16	1,22		50,83	52,67	56,20	1,04	1,11	
12	1,56	1,86	2,98	1,19	1,91		18,70	18,93	27,25	1,01	1,46	
13	5,60	4,69	7,58	0,84	1,35		22,17	23,23	28,40	1,05	1,28	
14	8,42	11,17	14,16	1,33	1,68		35,83	55,80	35,80	1,56	1,00	
Среднее $\pm$ SD	2,35 $\pm$ 2,71	3,13 $\pm$ 3,12	4,45 $\pm$ 4,67	2,51 $\pm$ 2,67	2,73 $\pm$ 2,75		28,77 $\pm$ 12,78	33,68 $\pm$ 14,46	34,94 $\pm$ 12,78	1,23 $\pm$ 0,34	1,11 $\pm$ 0,22	

1. Durva=дурвалумаб

2. н.в.=не выполнено

Кроме того, обработка CD4⁺ Т-клеток соединением 139 значительно увеличивала частоту HBV-специфических IFN- γ ⁺ клеток (в 2,5 раза, $p=0,003$) и GrB⁺ клеток (в 1,8 раза, $p=0,045$) по сравнению с МНПК, обработанными ДМСО (фиг. 2А и табл. 8). Частоты CD4⁺ IFN- γ ⁺ Т-клеток между МНПК, обработанными соединением 139 и дурвалумабом, не были статистически значимыми (2,5% против 3,1%, соответственно; $p=0,2018$). Соединение 139 и дурвалумаб также увеличивали частоту GrB⁺ CD4⁺ Т-клеток до схожих уровней (4,7% против 4,3%, соответственно, $p=0,07$) (фиг. 2В) по сравнению с обработкой ДМСО (3,5%) (табл. 8).

Таблица 8

Соединение 139 усиливает продукцию IFN- γ и гранзима В в CD4⁺ Т-клетках при ХГВ

Идентификационный № донора	IFN- γ ⁺ CD4 ⁺ Т-клетки					GrB ⁺ CD4 ⁺ Т-клетки				
	% IFN- γ ⁺			Кратность изменения относительно ДМСО		% GrB ⁺			Кратность изменения относительно ДМСО	
	ДМСО	Соединение 139	Durva ¹	Соединение 139	Durva	ДМСО	Соединение 139	Durva	Соединение 139	Durva
1	0,94	1,53	н.в. ²	1,63	н.в.	5,79	4,91	н.в.	0,85	н.в.
2	7,78	9,22	н.в.	1,19	н.в.	12,8	15,2	н.в.	1,19	н.в.
3	0,56	1,39	н.в.	2,48	н.в.	0,60	3,80	н.в.	6,33	н.в.
4	0,29	1,42	5,38	4,90	18,55	2,27	5,63	7,88	2,48	3,47
5	0,11	0,79	н.в.	7,48	н.в.	4,05	7,76	н.в.	1,92	н.в.
6	0,24	0,41	3,41	1,73	14,39	0,74	0,93	0,55	1,25	0,74
7	0,23	1,40	0,44	6,18	1,95	0,82	0,88	1,53	1,07	1,87
8	0,85	0,94	1,18	1,11	1,39	1,28	2,43	1,25	1,89	0,97
9	1,01	1,76	н.в.	1,74	н.в.	2,96	3,72	н.в.	1,26	н.в.
10	3,09	2,83	2,94	0,92	0,95	5,83	3,27	3,74	0,56	0,64
11	0,45	0,61	0,60	1,37	1,33	2,27	3,98	3,89	1,75	1,72
12	0,29	0,54	0,51	1,86	1,74	3,84	6,04	9,17	1,57	2,38
13	6,33	6,83	8,24	1,08	1,30	4,51	5,21	7,60	1,16	1,69
14	4,03	5,64	4,97	1,40	1,23	0,72	1,44	3,49	2,01	4,86
Average $\pm$ SD	1,87 $\pm$ 2,49	2,52 $\pm$ 2,72	3,07 $\pm$ 2,71	2,51 $\pm$ 2,10	4,76 $\pm$ 6,73	3,46 $\pm$ 3,25	4,66 $\pm$ 3,63	4,34 $\pm$ 3,15	1,81 $\pm$ 1,40	2,04 $\pm$ 1,38

¹. Durva=дурвалумаб;

². н.в.=не выполнено

Вывод.

Соединение 139 значительно увеличивало частоту HBV-специфических IFN- γ ⁺ клеток как в CD4⁺ (в 2,5 раза, $p=0,01$), так и в CD8⁺ Т-клетках (в 2,5 раза, $p=0,003$). Соединение 139 также увеличивало частоту GrB⁺ клеток среди HBV-специфических CD8⁺ (в 1,2 раза, $p=0,015$) и CD4⁺ Т-клеток (в 1,8 раза, $p=0,045$). Кроме того, способность соединения 139 усиливать противовирусные функции HBV-специфических CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток in vitro была сопоставима с таковой способностью дурвалумаба, доступного на рынке антитела α -PD-L1. Взяты вместе, эти данные показывают, что соединение 139 усиливает противовирусные/эффекторные функции HBV-специфических CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток от пациентов с ХГВ in vitro.

Биологический пример 3. Фармакологическая оценка на модели опухоли у мышей.

Описанные в настоящем документе соединения представляют собой низкомолекулярные ингибиторы PD-L1, блокирующие взаимодействие PD-1/PD-L1 посредством механизма действия, отличного от клинически одобренных моноклональных антител. Целью данного исследования было оценить взаимосвязь фармакокинетики (ФК), 3 М и противоопухолевой активности соединения 139 на модели колоректальной опухоли MC38, экспрессирующей PD-L1 человека, у мышей.

Соединение 139 не связывает мышинный PD-L1, что исключает использование традиционных сингенных моделей опухолей у мышей для оценки активности соединения 139 in vivo. Однако соединение 139 блокирует взаимодействие между PD-1 мыши и PD-L1 человека, как установлено с помощью биохимических методов.

мического анализа связывания. Таким образом, для оценки активности соединения 139 *in vivo* была использована модель колоректальной опухоли MC38, экспрессирующей PD-L1 человека, у мышей. Антитело α -PD-L1, которое не может связываться с PD-L1 мыши, было включено в качестве положительного контроля.

При 10, 25 и 50 мг/кг соединения 139 или 10 мг/кг антитела к PD-L1 наблюдалась более чем 90% занятость мишени (3М) PD-L1 на опухолевых клетках в течение по меньшей мере 24 часов. Этот результат транслировался в схожее ингибирование роста опухоли (TGI) от 32% до 38% как для соединения 139, так и для антитела PD-L1 в группах, получавших указанные дозы. Параллельно определяли концентрации соединения 139 в плазме в тех же временных точках, которые использовались для определения внутриопухолевой 3М. При 10 мг/кг концентрации соединения 139 в плазме упали ниже значения EC₉₀ цельной крови для соединения 139, но сохранялась более чем 90% 3М, что указывает на то, что 3М для соединения 139 на опухоли имела место по завершении периода экспозиции в плазме. Более того, не было отмечено никакого связанного с лечением действия, на массу тела, что указывает на хорошую переносимость соединения 139 при всех дозах на протяжении всего исследования.

Материалы и методы

Исследуемые образцы

Соединение 139 было синтезировано в Gilead Sciences, Inc. (Фостер-Сити, Калифорния). Дурвалумаб; антитело α -PD-L1 и антитело изотипического контроля (человеческое IgG1, hIgG1) были произведены и очищены в Gilead Sciences.

Получение состава соединения 139 для применения *in vivo*

Состав наполнителя для соединения 139 представлял собой 10% этанола, 40% ПЭГ 300 и 50% деионизированной воды, и препарат получали в виде одной партии для всего исследования. Препараты соединения 139 готовили еженедельно и хранили в холодильнике (4-8°C). Перед введением доз раствор при перемешивании нагревали до комнатной температуры. Раствор постоянно перемешивали в течение всего процесса введения доз. Соединение 139 было приготовлено в виде раствора 2 мг/мл и 5 мг/мл в наполнителе. Порошок соединения 139 перед использованием доводили до комнатной температуры, взвешивали и добавляли в подходящий контейнер. В контейнер отмеряли соответствующий объем этанола. Затем в контейнер при перемешивании добавляли соответствующий объем ПЭГ-300. После полного растворения порошка при перемешивании медленно добавляли соответствующий объем воды. Порошок давали полностью раствориться в растворе и доводили pH до 3 с помощью 1 н. NaOH. Перед введением раствор подвергали стерилизующей фильтрации с использованием нейлонового шприцевого фильтра.

Получение состава антитела изотипического контроля дурвалумабанда для применения *in vivo*

Антитело изотипического контроля (hIgG1) содержит ту же мутацию в Fc-домене, что и антитело α -PD-L1 дурвалумаб. Исходные растворы антитела изотипического контроля и дурвалумаба (20 mM гистидин-HCl, pH 5,8, 9% сахарозы и 0,05% Tween-80) разбавляли PBS до 2 мг/мл. Объем дозы составлял 5 мл/кг.

Животные

Самки мышей C57BL/6 были приобретены у Shanghai Lingchang Bio-Technology. На момент инокуляции опухолей животным было от 8 до 10 недель. Перед инокуляцией опухолей мышей акклиматизировали в течение 1 недели.

Модель колоректальной опухоли MC38, экспрессирующей PD-L1 человека

Для создания линии опухолевых клеток MC38, экспрессирующих PD-L1 человека (Crown Bioscience), были получены мышинные клетки с нокаутом PD-L1 с использованием системы CRISPR-Cas9 (фиг. 3). Затем из клеток с нокаутом генерировали стабильные клоны, экспрессирующие человеческий PD-L1 (управляемый промотором цитомегаловируса), путем трансфекции липофектаминоном (Thermo Fisher Scientific).

Культивирование клеток

Опухолевые клетки MC38, экспрессирующие PD-L1 человека, культивировали в среде DMEM (GE Healthcare) с добавкой 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (ExCell Biology) и 50 мкг/мл гигромицина В при 37°C в атмосфере воздуха с 5% CO₂.

Инокуляция опухоли

Перед инокуляцией опухолевые клетки MC38, экспрессирующие PD-L1 человека, измеряли путем окрашивания трипановым синим для оценки жизнеспособности. Для инокуляции использовали клетки с жизнеспособностью более 90%. Каждой мышке подкожно (п/к) в правый задний бок инокулировали опухолевые клетки (1×10^6 клеток, суспендированных в 100 мкл PBS, на каждую мышь). После инокуляции оставшиеся клетки снова измеряли путем окрашивания трипановым синим на жизнеспособность, чтобы подтвердить, что жизнеспособность не упала ниже 90%.

Случайное распределение на группы

В исследование было включено 108 мышей. Все животные были случайным образом распределены на исследуемые группы. День 0 определяли как время, когда средний размер опухоли при случайном распределении на группы составлял приблизительно 50 мм³, а масса тела мышей составляла от 17 до 20 г. Случайное распределение на группы проводили на основе метода случайного распределения "Парное рас-

пределение (Matched Distribution)" с использованием многозадачного метода (программное обеспечение StudyDirectorTM, версия 3.1.399.19).

Наблюдение за животными и измерение опухолей

После инокуляции опухолевых клеток животных ежедневно проверяли на заболеваемость и смертность. Во время обычного мониторинга животных проверяли на наличие любых эффектов роста опухоли, изменений в поведении, таких как подвижность, потребление пищи и воды, увеличение/потеря массы тела (массу тела измеряли два раза в неделю), а также любые серьезные отклонения от нормы. Смертность и наблюдаемые клинические проявления регистрировали для отдельных животных. Массу тела измеряли дважды в неделю.

Объем опухоли измеряли дважды в неделю в двух измерениях с помощью штангенциркуля, и объем выражали в мм³ по формуле: $V=(L \times W \times W)/2$, где V - объем опухоли, L - длина опухоли (самое длинное измерение опухоли) и W - ширина опухоли (самое длинное измерение опухоли, перпендикулярное L).

Прекращение

Любое животное с размером опухоли более 2500 мм³ (или группа мышей со средним размером опухоли более 2000 мм³) подвергалось эвтаназии.

ЗМ на опухолевых клетках MC38, экспрессирующих PD-L1 человека, in vivo

Диссоциация опухоли

Опухоли собирали у мышей, промывали в PBS с удалением лишних тканей (т.е. кровеносных сосудов, жира и фасций). В каждую лунку стерильного 6-луночного планшета (Corning) помещали опухоль в 3 мл среды для диссоциации (набор для диссоциации опухолей мышей, Miltenyi). Опухоли удерживали на месте стерильными щипцами и пинцетом и нарезали скальпелем до получения небольших кусочков опухоли размером ~1 мм³. Затем кусочки опухоли переносили в пробирки gentleMACS C (Miltenyi) и помещали на лед до расщепления. После того, как все опухоли были нарезаны, пробирки C переносили в устройство для диссоциации с нагревателем gentleMACS Octo (Miltenyi). Для расщепления опухоли была выбрана программа диссоциации (37_c_m_TDK_1). После завершения программы пробирки C центрифугировали при 300×g. Образцы повторно суспендировали и добавляли на клеточное сито (Corning), расположенное над центрифужной пробиркой на 50 мл (Corning). Клетки промывали через клеточное сито с помощью 10 мл промывочного буфера (10% FBS, Gibco; 40 mM ЭДТА, Boston BioProducts; PBS без кальция и магния, GE Healthcare) для получения суспензий отдельных клеток. Затем пробирки центрифугировали при 300 g в течение 5 минут. Супернатанты удаляли, клетки подсчитывали и доводили до 1×10^6 на пробирку в буфере для окрашивания (BD Biosciences).

Оценка ЗМ на опухоли

1×10^6 клеток опухоли повторно суспендировали в центрифужных пробирках на 15 мл (Corning) с 200 мкл буфера для окрашивания (BD Biosciences) и 1 мкг/мл Mouse Fc Block (очищенный крысиный против мышинного CD16/CD32, BD Biosciences). Пробирки инкубировали в течение 15 мин в темноте при 4°C. В каждую пробирку добавляли коктейль из антител (табл. 9) и дополнительно инкубировали в течение 30 минут в темноте при 4°C. Добавляли 2 мл ледяного PBS и центрифугировали пробирки при 300×g в течение 5 мин. Стадию промывки проводили дважды. После удаления супернатантов от последней промывки клеточные осадки повторно суспендировали в 200 мкл рабочего раствора для фиксации/пермеабиллизации (Thermo Fisher Scientific) в течение 10 мин при комнатной температуре в темноте. Пробирки центрифугировали при 300×g в течение 5 мин и удаляли супернатанты. Клетки повторно суспендировали в 150 мкл буфера для окрашивания и получали данные на LSRFortessa X-20 (BD Biosciences).

Таблица 9

Реагенты для проточной цитометрии для определения ЗМ

Маркеры	Флуорохром	Клон	№ по каталогу	Изотип	Поставщик
Mouse BD Fc Block		2.4G2	553141	Крысиное IgG2b, κ	BD
CD45	BUV661	30-F11	565079	Крысиное IgG2b, κ	BD
CD3	BUV395	145-2C11	563565	IgG1 хомяка, κ	BD
CD11b	BV605	M1/70	101257	Крысиное IgG2b, κ	Biolegend
PD-L1 человека	PE-цианин7	MIH1	25-5983-42	Мышиное IgG1, κ	Thermo Fisher
Фиксируемый краситель на жизнеспособность	eFluor-506 (BV510)	Н/Д	65-0866-14	Н/Д	Thermo Fisher

Анализ концентрации соединения 139 в плазме

Параллельно с оценкой ЗМ на опухолевых клетках в заранее определенных временных точках собирали 100 мкл цельной крови в пробирки K2EDTA с лиловыми крышками (BD Biosciences), перемешивали путем переворачивания и подвергали центрифугированию. Плазму переносили в помеченные микроцентрифужные пробирки и хранили при -80°C до анализа.

К аликвоте 10 мкл каждого образца плазмы, за исключением холостых матриц, добавляли 60 мкл 100 нг/мл карбутамида в ацетонитриле (ACN). В образцы холостых матриц добавляли только 60 мкл ацетонитрила. Осажденные белки удаляли центрифугированием и 50 мкл супернатанта переносили в чистый 96-луночный планшет (Thermo Fisher Scientific). К каждому образцу добавляли аликвоту 50 мкл воды. Аликвоту 5 мкл вводили в систему ЖХ/МС/МС Sciex API-5500.

Анализ данных

Расчет ЗМ для соединения 139 на опухоли

ЗМ для соединения 139 или дурвалумаба, антитела α -PD-L1, градуировали с использованием мышей с опухолью, получавших либо наполнитель, либо антитело изотипического контроля, используя следующее уравнение:

$\text{ЗМ} = (\text{средняя MFI для контрольной группы} - \text{средняя MFI для образца}) * 100$ (средняя MFI для контрольной группы)

где:

ЗМ представляет собой занятость мишени (т.е. % занятого PD-L1);

Средняя MFI образца представляет собой среднюю интенсивность флуоресценции, усредненную для опухолей, обработанных либо соединением 139, либо дурвалумабом, антителом α -PD-L1 ($n=3$); и

Средняя MFI для контрольной группы представляет собой среднюю интенсивность флуоресценции, усредненную для опухолей, обработанных либо наполнителем, либо антителом изотипического контроля ($n=3$).

Расчет TGI для соединения 139 на модели опухоли M38, экспрессирующей PD-L1 человека

TGI для групп, получавших соединение 139 или антитело дурвалумаб α -PD-L1, градуировали с использованием объемов опухолей, полученных для групп, получавших наполнитель или контрольное антитело, на 15 день после введения дозы, используя следующее уравнение:

$\text{TGI} = (\text{средний объем опухоли для контрольной группы} - \text{средний объем опухоли для образца}) * 100$
(средний объем опухоли для контрольной группы)

где:

TGI представляет это % ингибирования роста опухоли;

средний объем опухоли для контрольной группы представляет собой средний объем опухоли, усредненный для групп, получавших наполнитель или антитело изотипического контроля ($n=12$); и

средний объем опухоли для образца представляет собой средний объем опухоли, усредненный для групп, получавших соединение 139 или дурвалумаб α -PD-L1 ($n=12$).

Результаты

Этот пример продемонстрировал, что соединение 139 может блокировать взаимодействие между PD-1 мыши и PD-L1 человека в функциональном биохимическом анализе связывания с эффективностью $<0,75$ нМ (табл. 10). Таким образом, для демонстрации активности соединения 139 *in vivo* была использована модель колоректальной опухоли MC38, экспрессирующей PD-L1 человека.

Таблица 10

Активность соединения 139 и дурвалумаба против взаимодействия PD-1 мыши/PD-L1 человека

	Блокада связывания PD-1 и PD-L1 (IC_{50})		
	Человек (нМ)	Мышь (мкМ)	PD-1 мыши/ PD-L1 человека (нМ)
Соединение 139	$< 0,15^a$	61	$< 0,75^a$
антитело α -PD-L1 дурвалумаб	$< 0,15^a$	> 1	$< 0,75^a$

^a Значения округлены до теоретической нижней границы анализа

Взаимосвязь между ФК, занятостью мишени и противоопухолевой активностью

Целью этого исследования было оценить взаимосвязь между ФК и ЗМ соединения 139, а также изменениями массы тела и объема опухоли. Опухолевые клетки MC38 PD-L1 человека имплантировали п/к в правый бок самкам мышей C57BL/6. Как только опухоли достигли среднего объема приблизительно 50 мм^3 , мышей случайным образом распределяли на группы и осуществляли введение посредством в/б инъекции.

Концентрацию соединения 139 в плазме определяли через 1, 6 и 24 часа после введения дозы на 6 день, когда размер опухолей составлял $\sim 250 \text{ мм}^3$ (табл. 12). Параллельно с этим в тех же самых времен-

ных точках измеряли и оценивали с помощью проточной цитометрии ЗМ, измеренное как снижение MFI PD-L1 и нормированное либо к наоплнителю, либо к изотипическому контролю. При 10, 25 и 50 мг/кг соединения 139 или 10 мг/кг дурвалумаба, антитела α -PD-L1, наблюдалась более чем 90% ЗМ на протяжении 24 ч после введения дозы (табл. 13). Для дозы 10 мг/кг (фиг. 4А), когда концентрация соединения 139 в плазме упала ниже значения ЕС₉₀ цельной крови, сохранялось более 90% ЗМ (фиг. 4В).

Когда наблюдалось более 90% ЗМ, было получено сопоставимое TGI от 31,8% до 37,9% при 10, 25 и 50 мг/кг соединения 139 (табл. 13 и 14), что было схоже с TGI 37,3%, полученным с антителом α -PD-L1 в дозе 10 мг/кг два раза в неделю (фиг. 5). Соединение 139 хорошо переносилось во всех дозах на протяжении всего исследования без влияния на массу тела.

Таблица 11

Экспериментальные группы для определения ФК и ЗМ с соединением 139

Исследуемые образцы	График	Временные точки после введения последней дозы на 6 день (N ^d)		
		1 ч	6 ч	24 ч
Человеческий изотип IgG1	BIW ^a (дни 1, 4, 6)	3	3	3
Наполнитель	BID ^b * 6 (дни 1 - 6)	3	3	3
50 мг/кг (соединение 139)	QD ^c * 6 (дни 1 - 6)	3	3	3
25 мг/кг (соединение 139)	BID * 6 (дни 1 - 6)	3	3	3
10 мг/кг (соединение 139)	QD * 6 (дни 1 - 6)	3	3	3
1 мг/кг (соединение 139)	QD * 6 (дни 1 - 6)	3	3	3
антитело α -PD-L1 (дурвалумаб)	BIW (дни 1, 4, 6)	3	3	3

^a BIW, дважды в неделю

^b BID, дважды в сутки

^c QD, раз в сутки

^d N, количество животных

Таблица 12

ФК параметры соединения 139 на 6 день (среднее $\pm$ SD (среднеквадратическое отклонение))^a

	1 мг/кг QD	10 мг/кг QD	25 мг/кг BID	50 мг/кг QD	α -PDL1
AUC _{0-24/0-12 ч} (мкМ•ч) ^b	4,9 $\pm$ 1,3	18,6 $\pm$ 2,7	47,1 $\pm$ 9,0	152 $\pm$ 51	НО ^c
C _{max} (мкМ)	0,41 $\pm$ 0,05	3,2 $\pm$ 0,5	7,3 $\pm$ 1,0	15,9 $\pm$ 2,4	16,8 $\pm$ 5,9
T _{max} (час)	2,7 $\pm$ 2,9	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	НО

^a n=3 животных на временную точку

^b AUC была оценена на основе метода выборочного взятия образцов

^c НО, не определено

Таблица 13

ЗМ соединения 139 на 6 день (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение)^a

Время (часы)	1 мг/кг QD	10 мг/кг QD	25 мг/кг BID	50 мг/кг QD	α -PDL1
1	67,8 $\pm$ 2,9	94,7 $\pm$ 1,6	98,4 $\pm$ 0,4	98,8 $\pm$ 0,2	99,6 $\pm$ 0,5
6	43,2 $\pm$ 4,6	89,6 $\pm$ 0,9	96,6 $\pm$ 0,3	98,1 $\pm$ 0,3	99,9 $\pm$ 0,1
24	70,4 $\pm$ 3,2	93,9 $\pm$ 2,1	99,3 $\pm$ 0,0	99,4 $\pm$ 0,2	99,9 $\pm$ 0,3

^a n=3 животных на временную точку

Таблица 14

Объемы опухоли (TV) и процент ингибирования роста опухоли (TGI)

	Наполните ль	50 мг/кг QD	25 мг/кг BID	10 мг/кг QD	1 мг/кг QD	10 мг/кг антитела изотипическо го контроля (hlgG1) BIW * 3	10 мг/кг дурвалума ба (антитело α -PD-L1) BIW * 3
TV (мм ³ $\pm$ SEM ^b)	1842,2 $\pm$ 167,1	1143, 7 $\pm$ 132,7	1169, 2 $\pm$ 109,6	1255, 7 $\pm$ 104,8	1546, 3 $\pm$ 137,0	1549,5 $\pm$ 132,7	
% TGI (средне е $\pm$ SEM)		37,9 $\pm$ 5,4	36,5 $\pm$ 5,9	31,8 $\pm$ 5,2	16,1 $\pm$ 6,3		37,3 $\pm$ 7,9
<i>P</i> - значи е ^c		0,001	0,001	0,003	0,128		0,004

^a % TGI для соединения 139 (нормированный к наполнителю) и mAb α -PD-L1 (нормированный к изотипу) на 15 день, последний день, в который обе контрольные группы (наполнителя и изотипа) участвовали в исследовании

^b Среднеквадратическое отклонение среднего

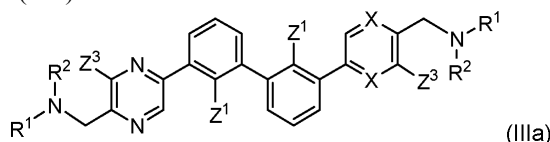
^c Все данные были проанализированы с помощью SPSS (Statistical Product and Service Solutions) версии 18.0 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США) и были двусторонними. Величина $p < 0,05$ считалась статистически значимой. Группы, получавшие соединение 139, сравнивали с наполнителем. Группу, получавшую дурвалумаб, сравнивали с изотипом

Вывод.

Активность соединения 139 in vivo была оценена на модели колоректальной опухоли MC38, экспрессирующей PD-L1 человека, у мышей. Внутривенное введение 10 (QD), 25 (BID) и 50 мг/кг (QD) соединения 139 показало более 90% ЗМ на опухолях в течение по меньшей мере 24 часов после введения дозы и привело к противоопухолевой активности, сопоставимой с антителом к PD-L1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IIIa):



где:

каждый X независимо представляет собой CH, CZ³ или N;

каждый Z¹ независимо представляет собой галоген или метил;

каждый Z³ независимо представляет собой галоген или -O-C₁₋₆алкил;

каждый R¹ независимо выбран из группы, состоящей из H, -C₁₋₈алкила, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₂₀арила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₆алкил-C₆₋₂₀арила, -C₁₋₆алкилгетероарила, -C₁₋₆алкилгетероциклила, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a, -C₂₋₆алкенил-C(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a и C₁₋₆алкил-C₃₋₈циклоалкила;

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OR^a, -CN, галогена, C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкил-OR^a, -C₁₋₆цианоалкила, -C₁₋₆галогеналкила, C₃₋₈циклоалкила, -C₁₋₃алкил-C₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкил-C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆алкил-NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆алкил-S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -C₁₋₆алкил-C(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b и -C₁₋₆алкил-NR^aC(O)R^b;

каждый R² независимо выбран из группы, состоящей из H, -C₁₋₆алкила, -C₂₋₆алкенила, -C₂₋₆алкинила, -C₃₋₆циклоалкила, C₆₋₂₀арила, гетероарила, гетероциклила, -C₁₋₆алкил-C₆₋₂₀арила, -C₁₋₆алкилгетероарила, -C₁₋₆алкилгетероциклила, -C₂₋₆алкил-OR^a, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a и -C₂₋₆алкенил-C(O)OR^a;

где каждая алкильная, алкенильная, циклоалкильная, арильная, гетероарильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OR^a, -CN, галогена, C₁₋₆алкила, -C₁₋₆алкил-OR^a, -C₁₋₆цианоалкила, -C₁₋₆галогеналкила, -C₃₋₈циклоалкила, -C₁₋₃алкил-C₃₋₈циклоалкила, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкил-C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆алкил-C(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-NR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-C(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆алкил-S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкил-S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -C₁₋₆алкил-C(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b и -C₁₋₆алкил-NR^aC(O)R^b;

$S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ и $-NR^aC(O)R^b$;

или R^1 и R^2 объединяются с образованием гетероциклической группы, необязательно содержащей 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, и необязательно замещенной 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из оксо-, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{2-6}$ алкенила, $-C_{2-6}$ алкинила, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ цианоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкила, $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкил- $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $-C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкил- $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкил- $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и C_{1-6} алкил- $-S(O)_2NR^aR^b$;

каждый R^a независимо выбран из группы, состоящей из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, C_{6-20} арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{6-20}$ арила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

каждый R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, $-C_{1-6}$ алкила, $-C_{3-8}$ циклоалкила, C_{6-20} арила, гетероарила, гетероцикла, $-C_{1-3}$ алкил- $-C_{3-8}$ циклоалкила, $-C_{1-6}$ алкил- $-C_{6-20}$ арила, $-C_{1-6}$ алкилгетероарила и $-C_{1-6}$ алкилгетероцикла;

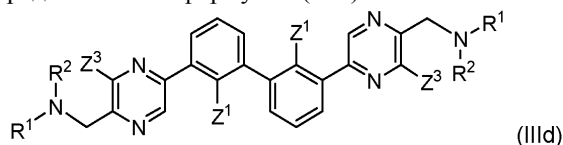
или R^a и R^b могут объединяться с образованием кольца, состоящего из 3-8 атомов кольца, представляющих собой C, N, O или S; и

где каждый гетероцикл содержит от 2 до 20 кольцевых атомов углерода и от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы или кислорода; и

каждый гетероарил содержит от 1 до 20 кольцевых атомов углерода и от 1 до 5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, серы или кислорода;

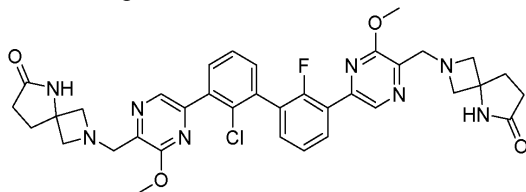
или его фармацевтически приемлемая соль.

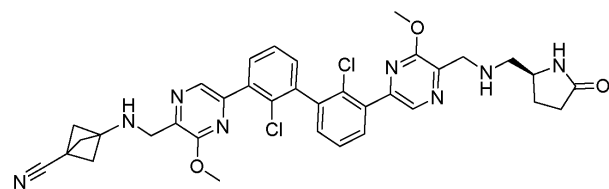
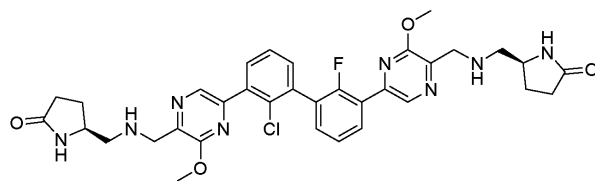
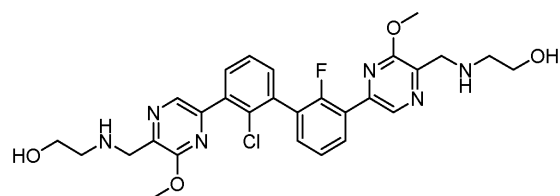
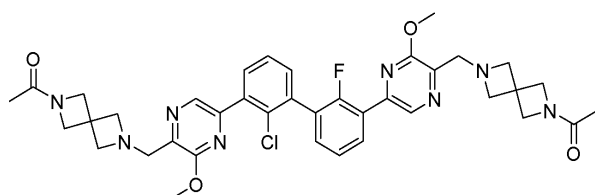
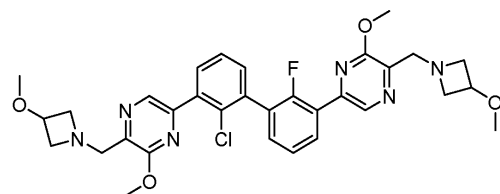
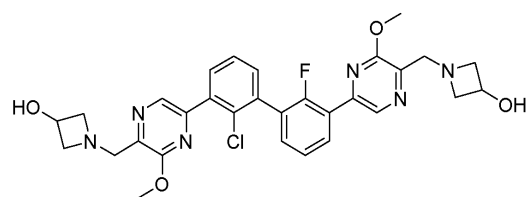
2. Соединение по п.1, представленное формулой (IIIId):

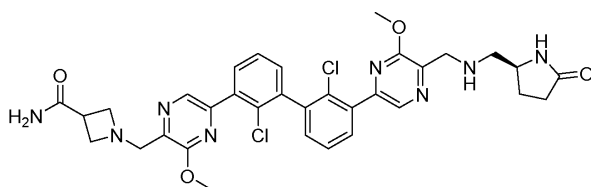
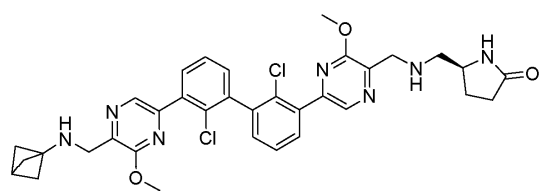
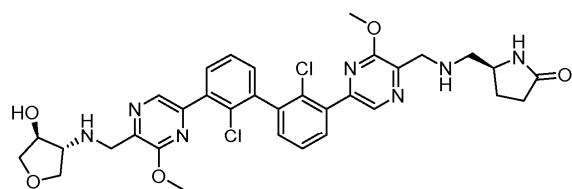
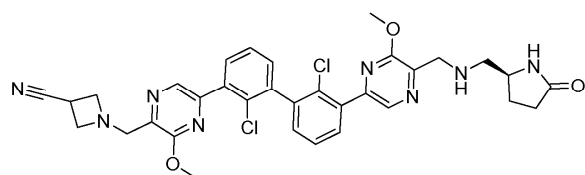
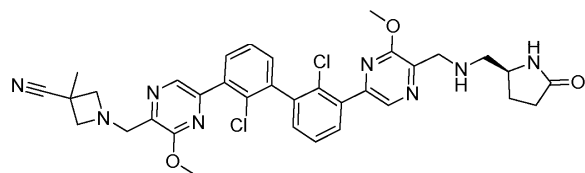
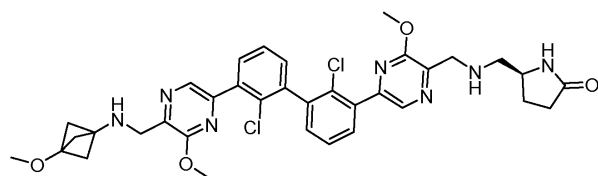


или его фармацевтически приемлемая соль.

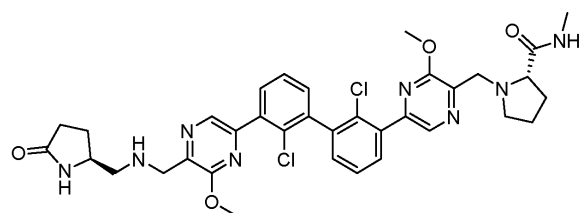
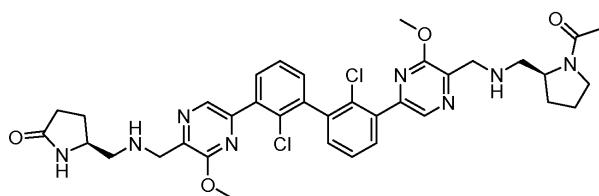
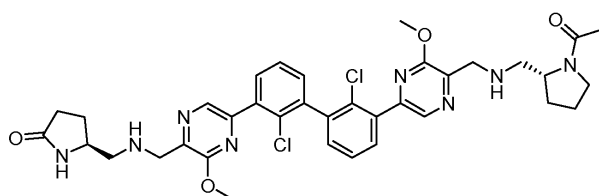
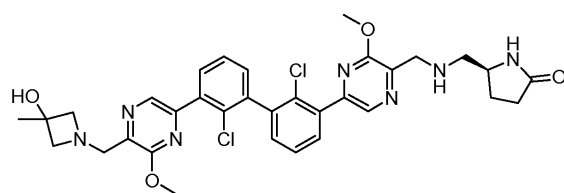
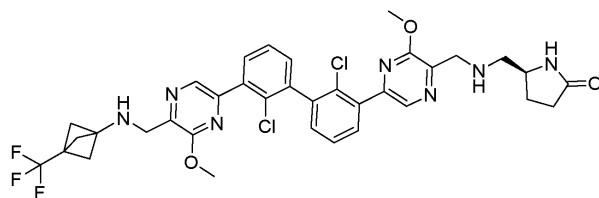
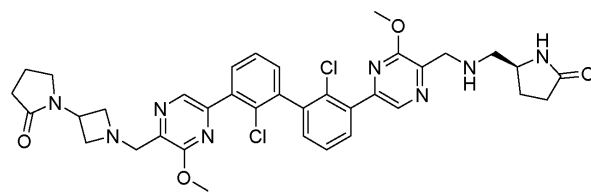
3. Соединение, выбранное из

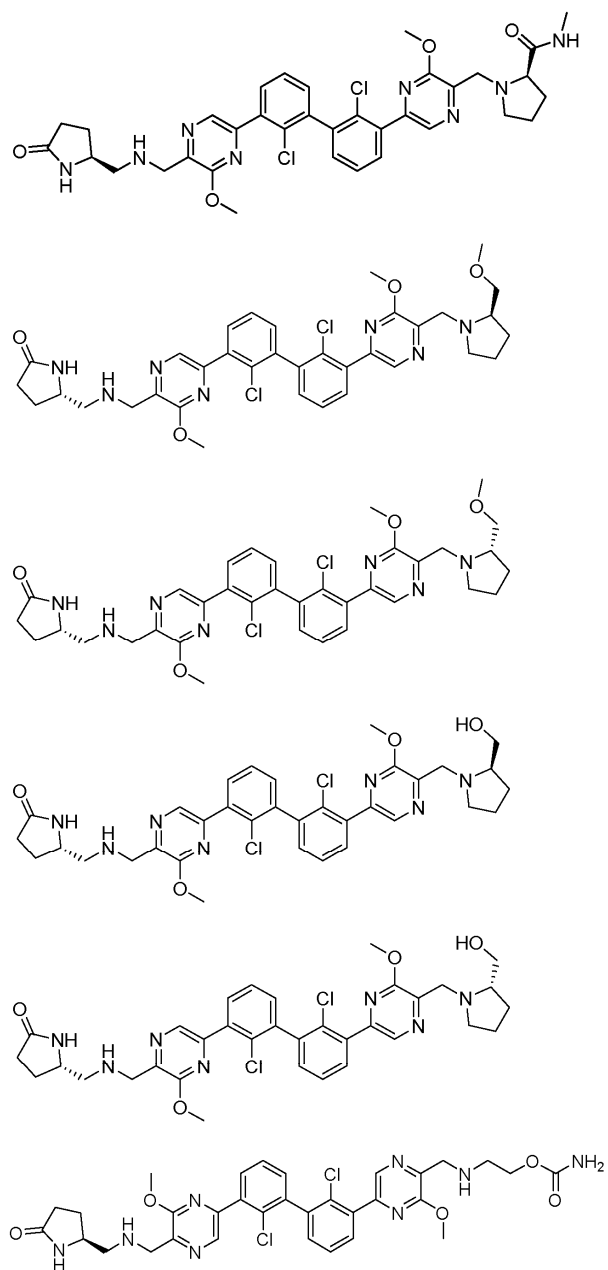


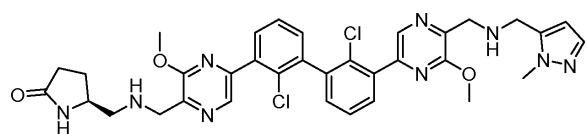
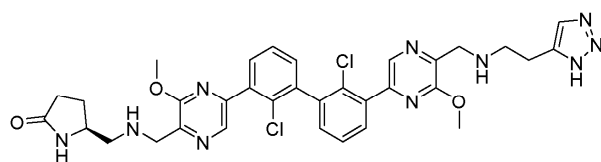
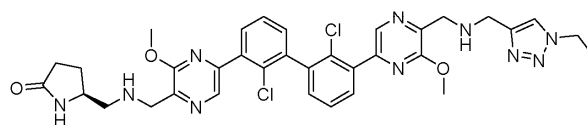
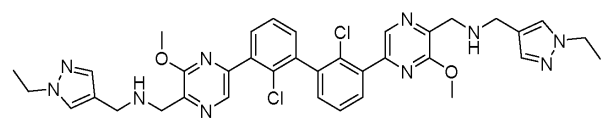
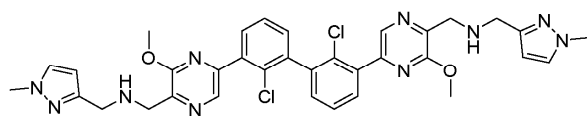
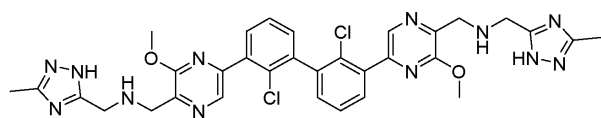
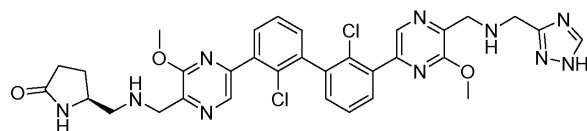
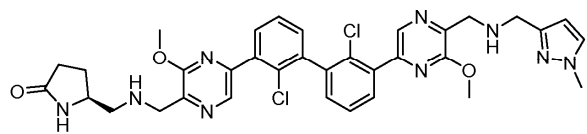
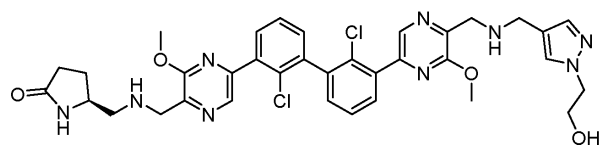


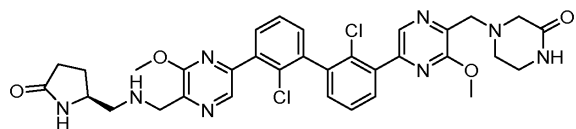
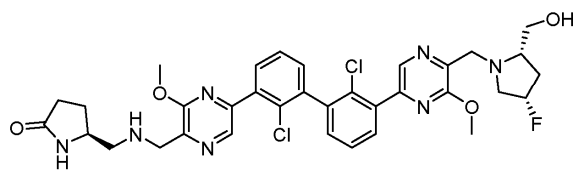
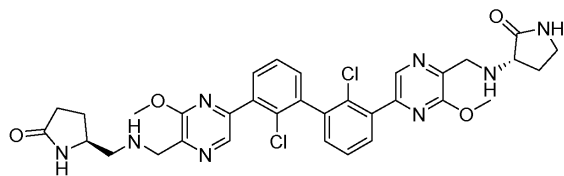
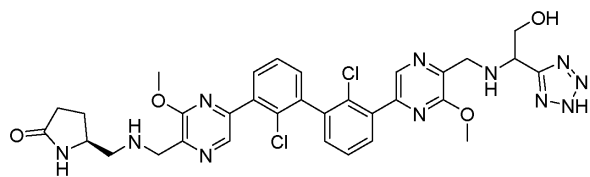
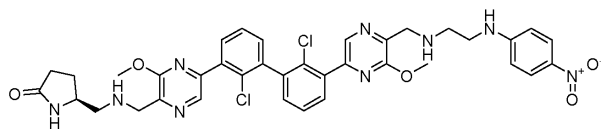
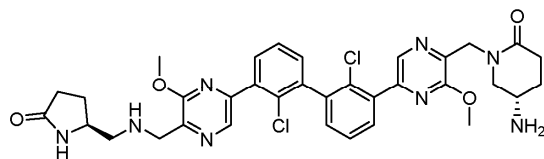
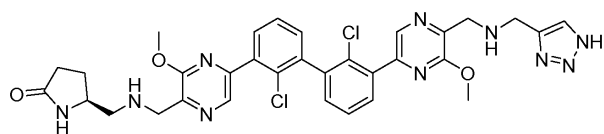


043283

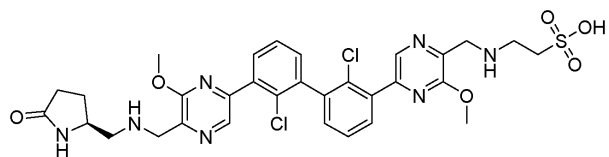




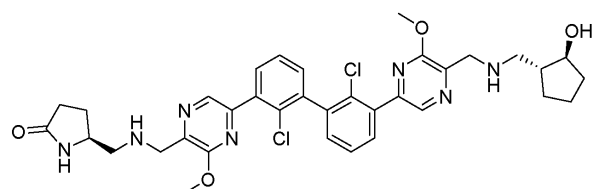
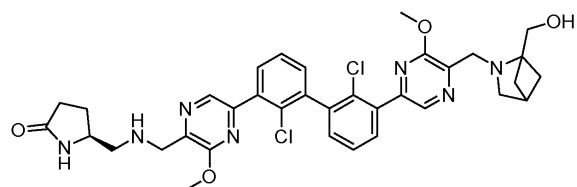
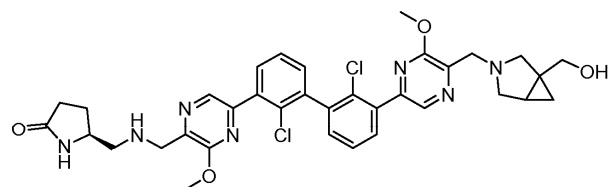
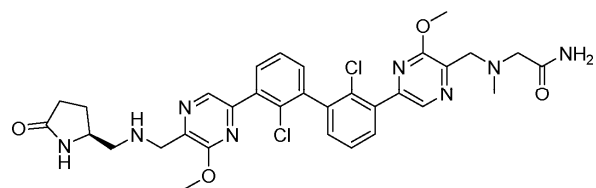
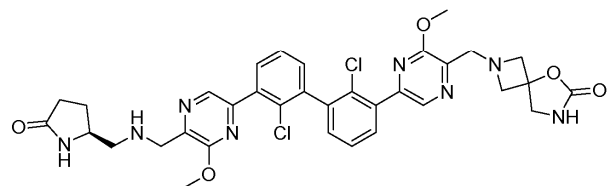
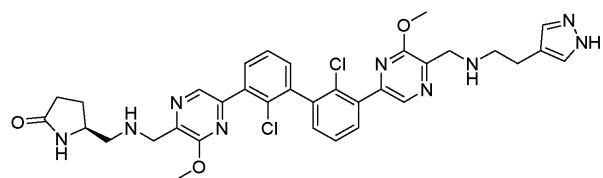




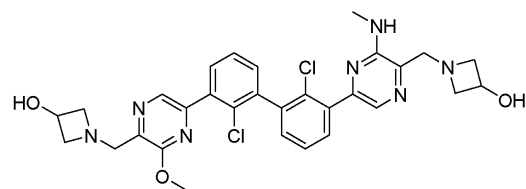
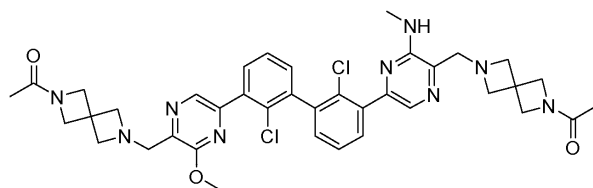
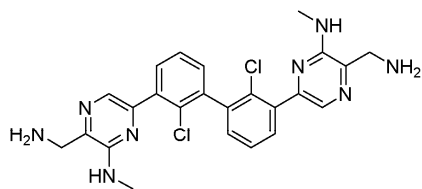
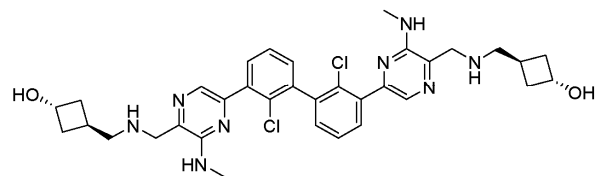
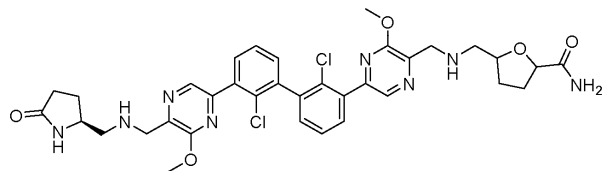
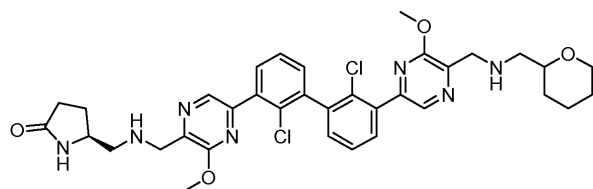
043283



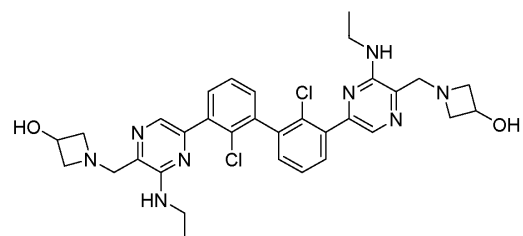
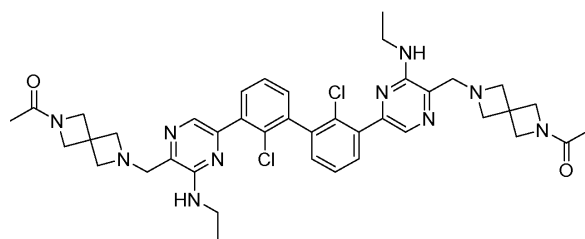
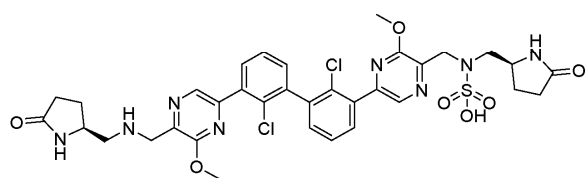
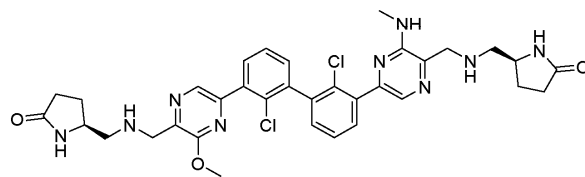
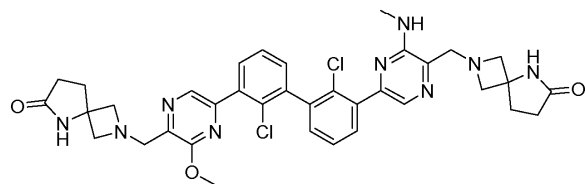
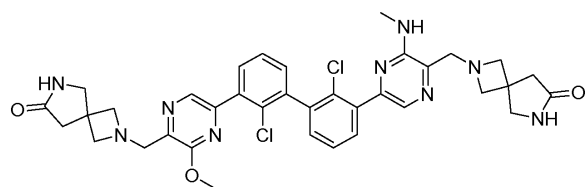
043283

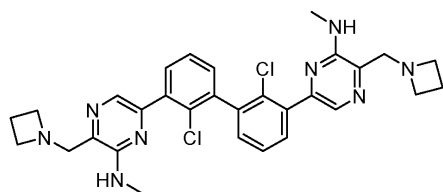
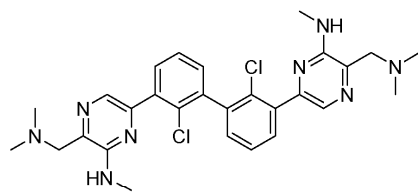
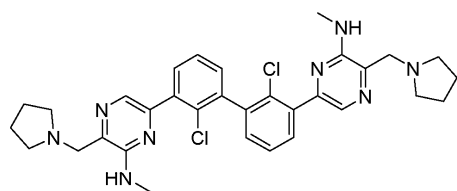
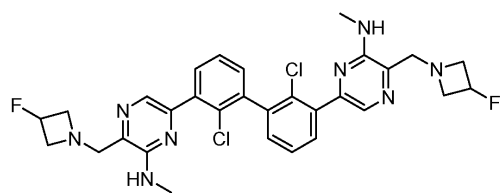
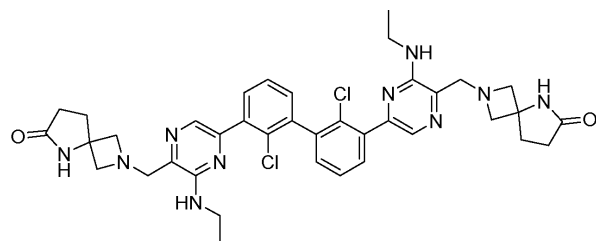
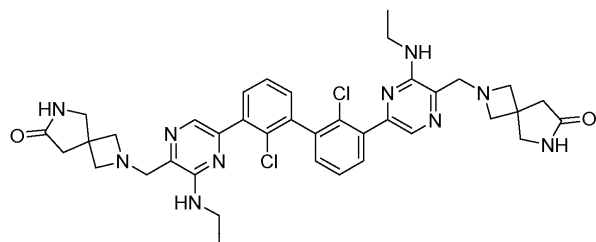


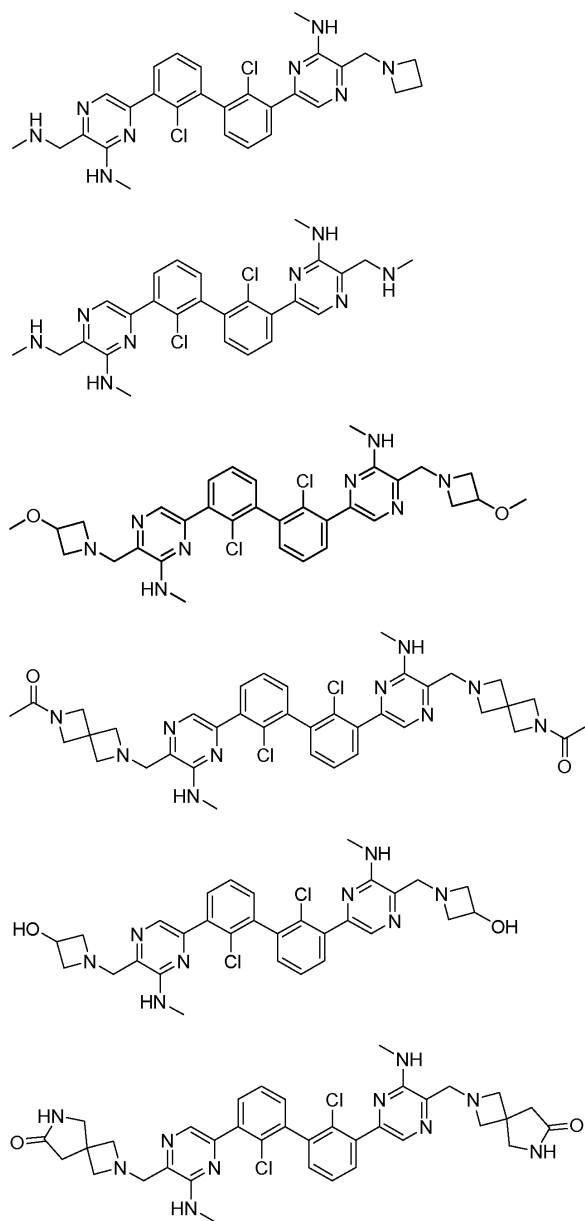
043283



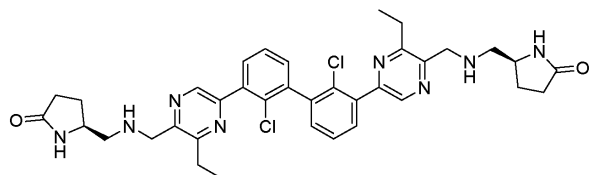
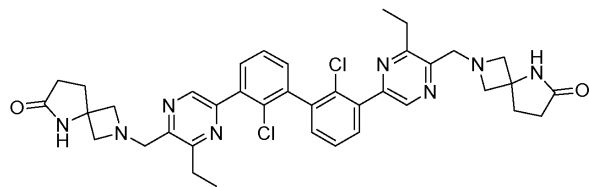
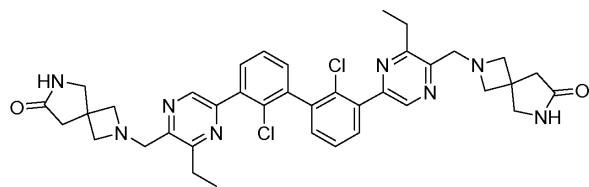
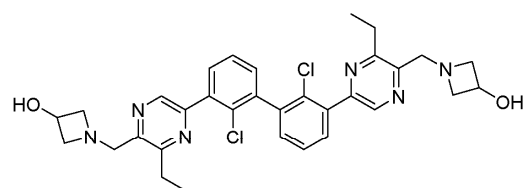
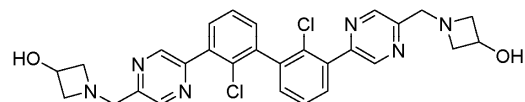
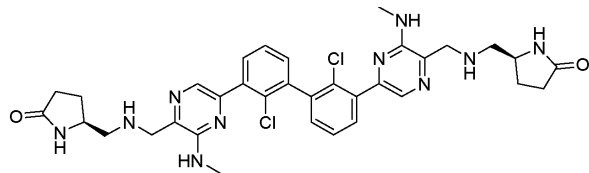
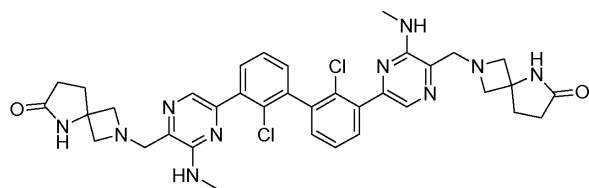
043283

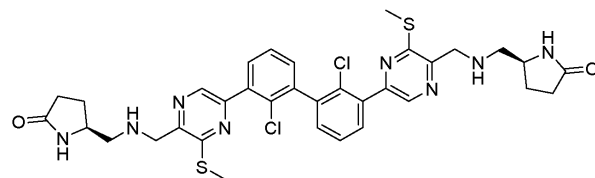
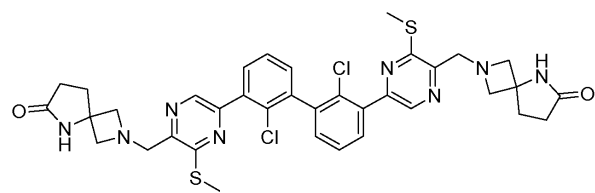
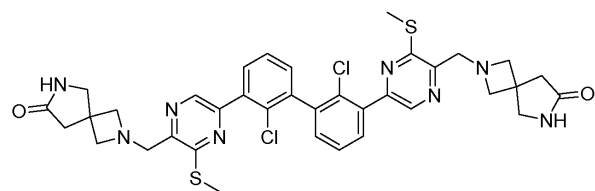
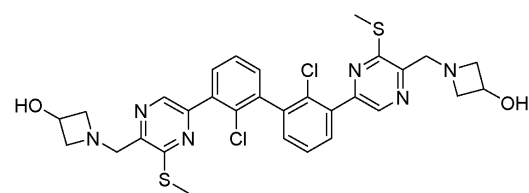
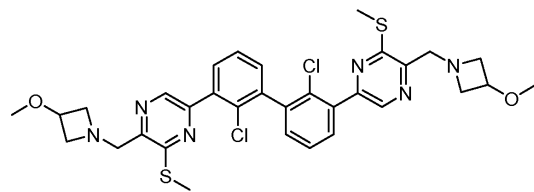
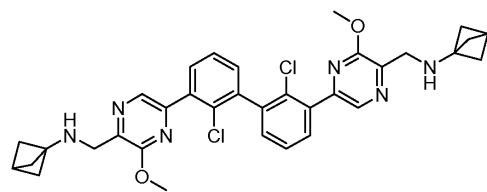




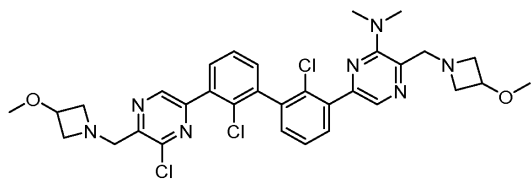
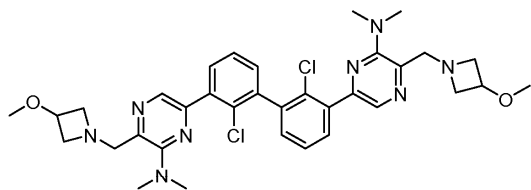
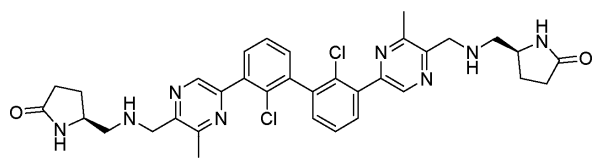
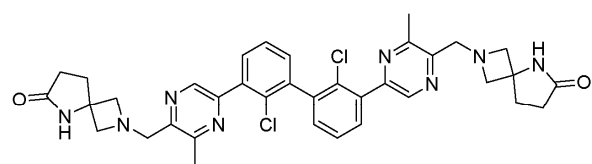
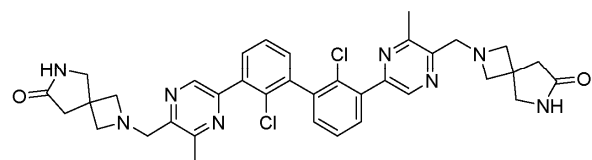
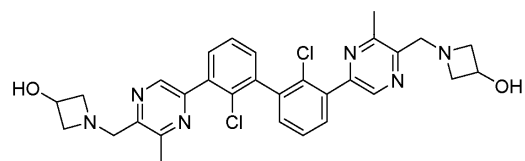
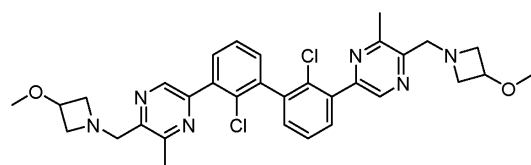


043283

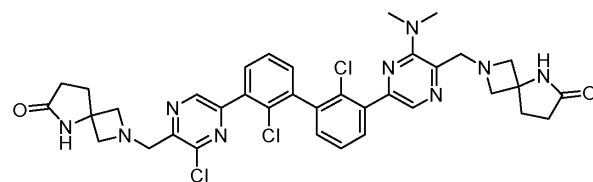
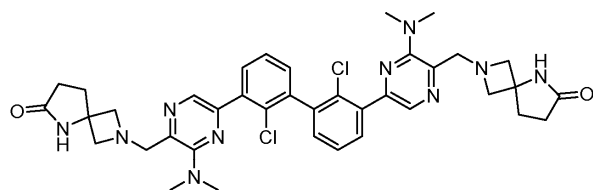
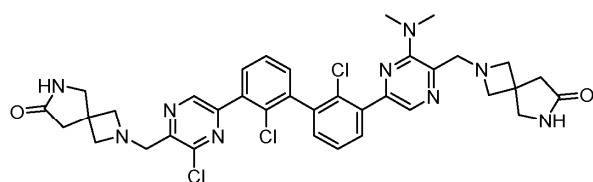
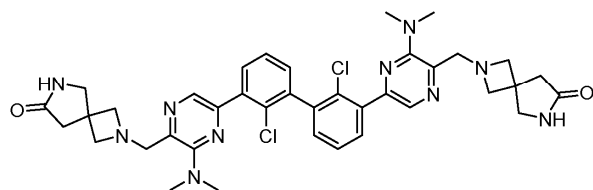
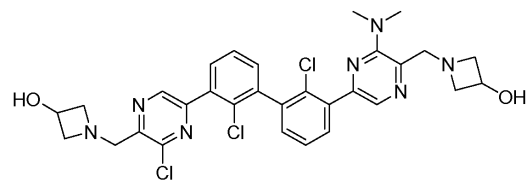
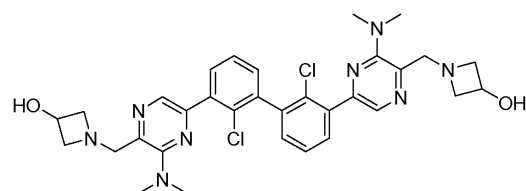




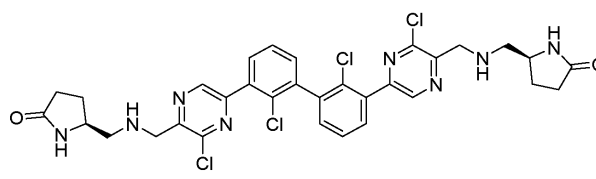
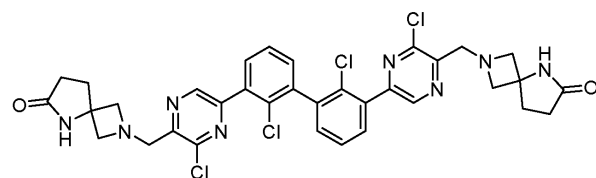
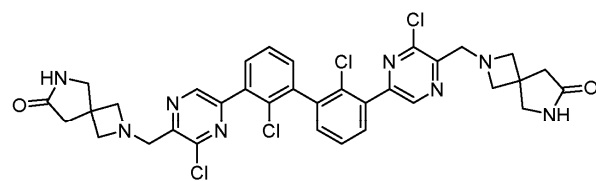
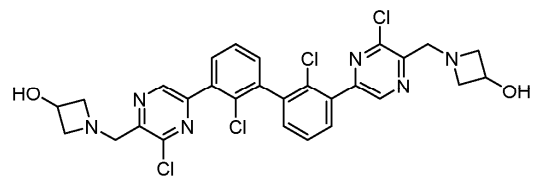
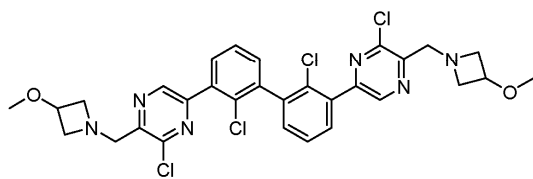
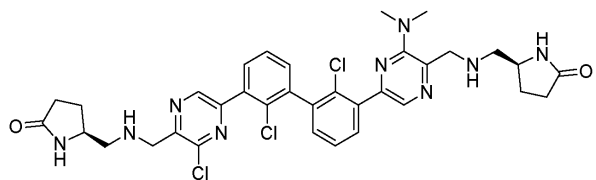
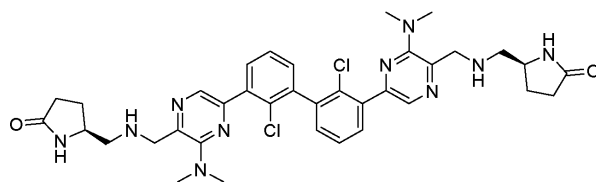
043283

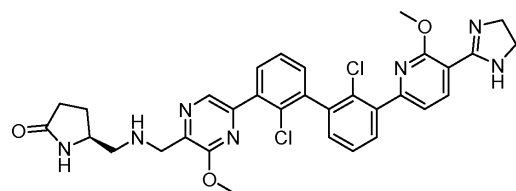
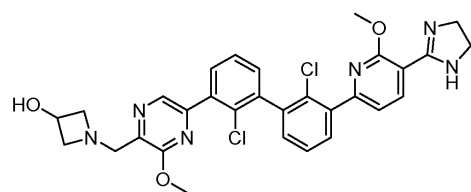
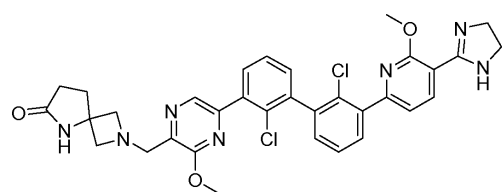
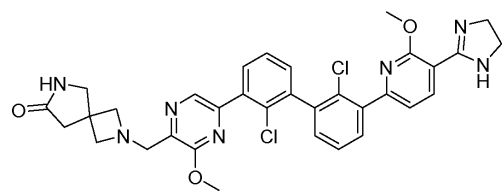
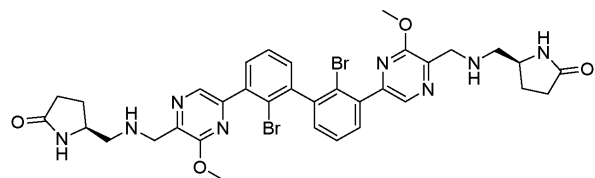
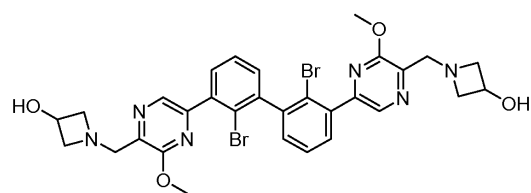


043283

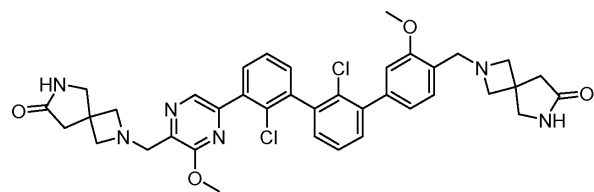
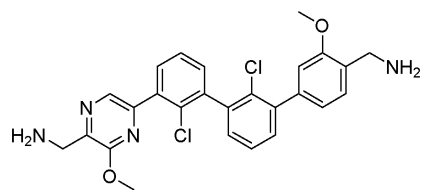
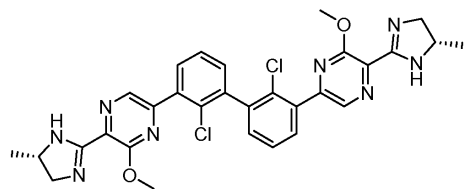
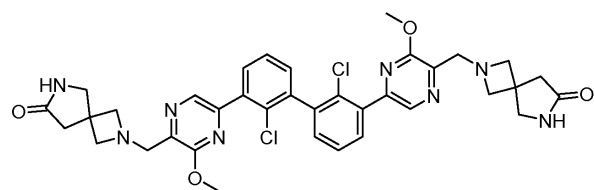
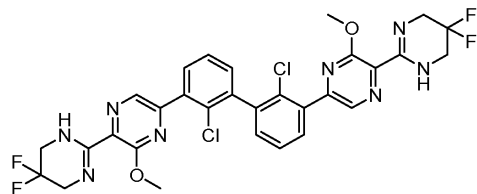
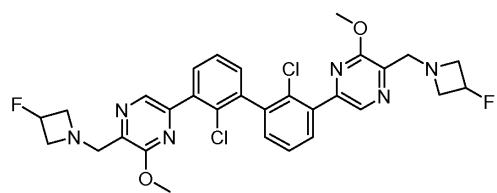


043283

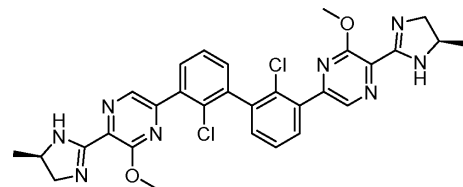
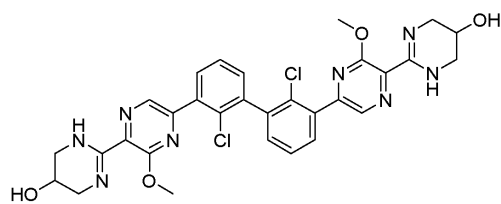
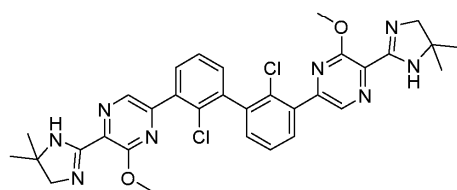
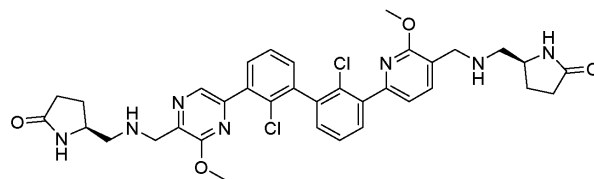
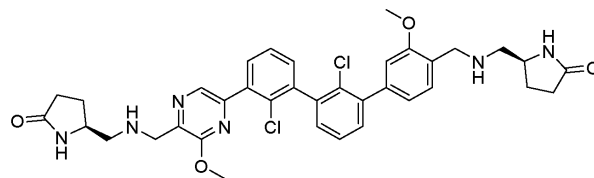
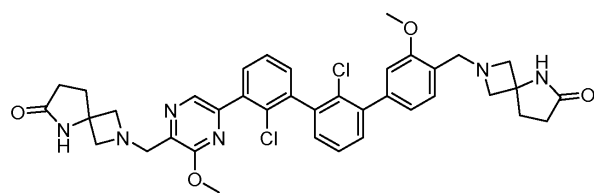




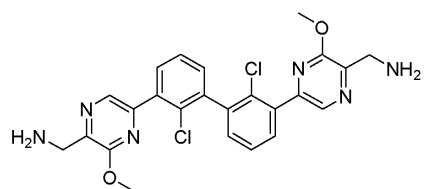
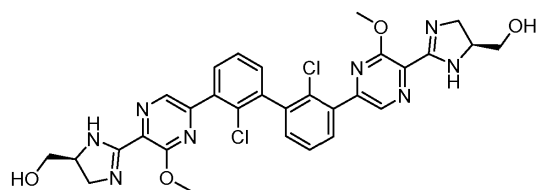
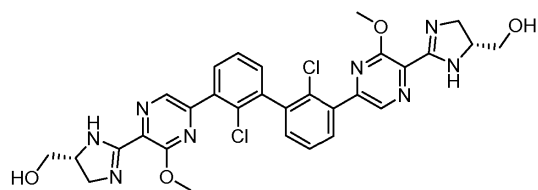
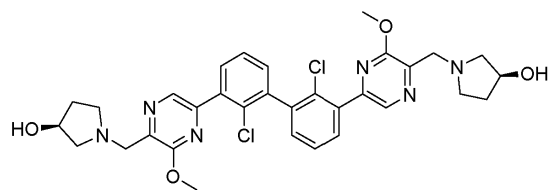
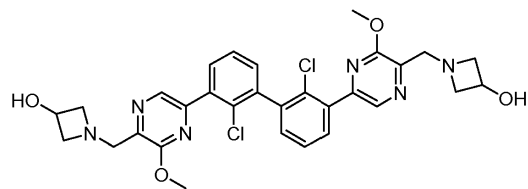
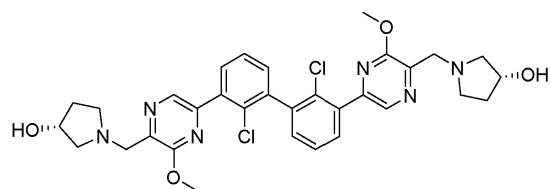
043283



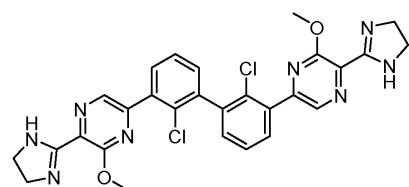
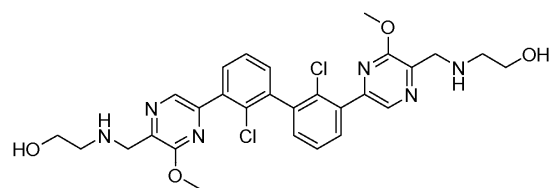
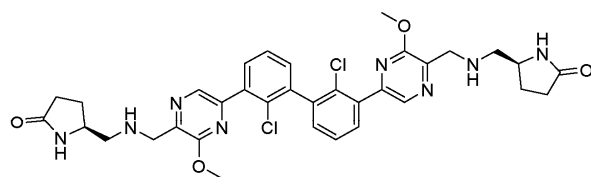
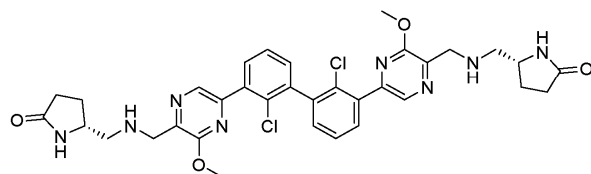
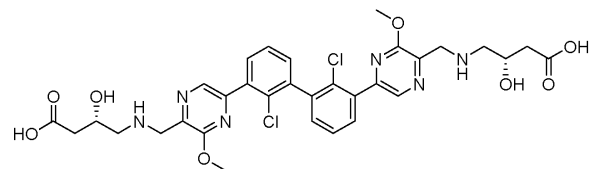
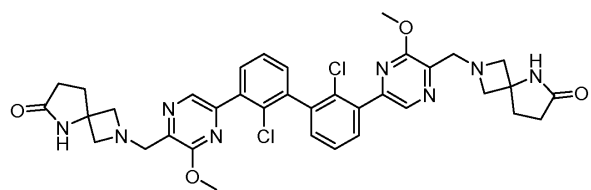
043283



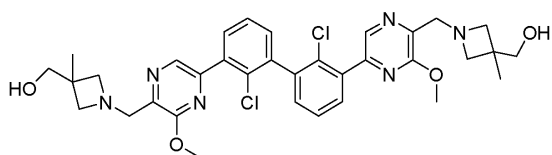
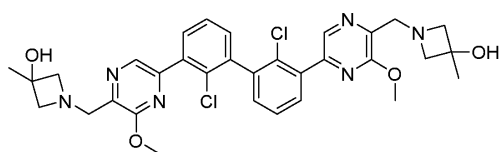
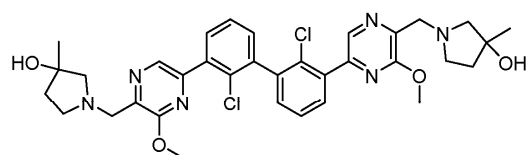
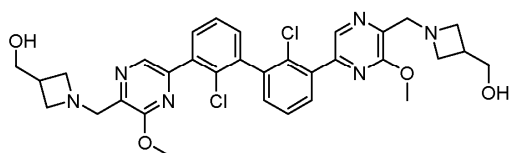
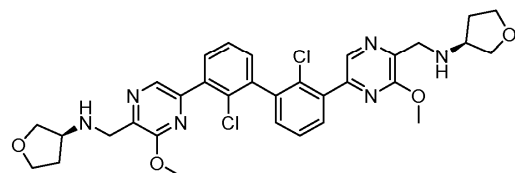
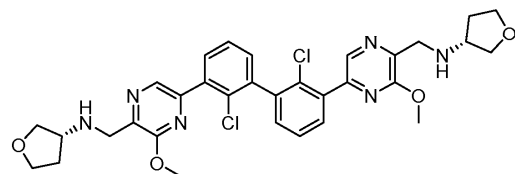
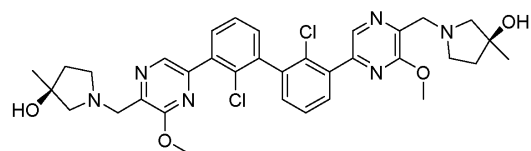
043283

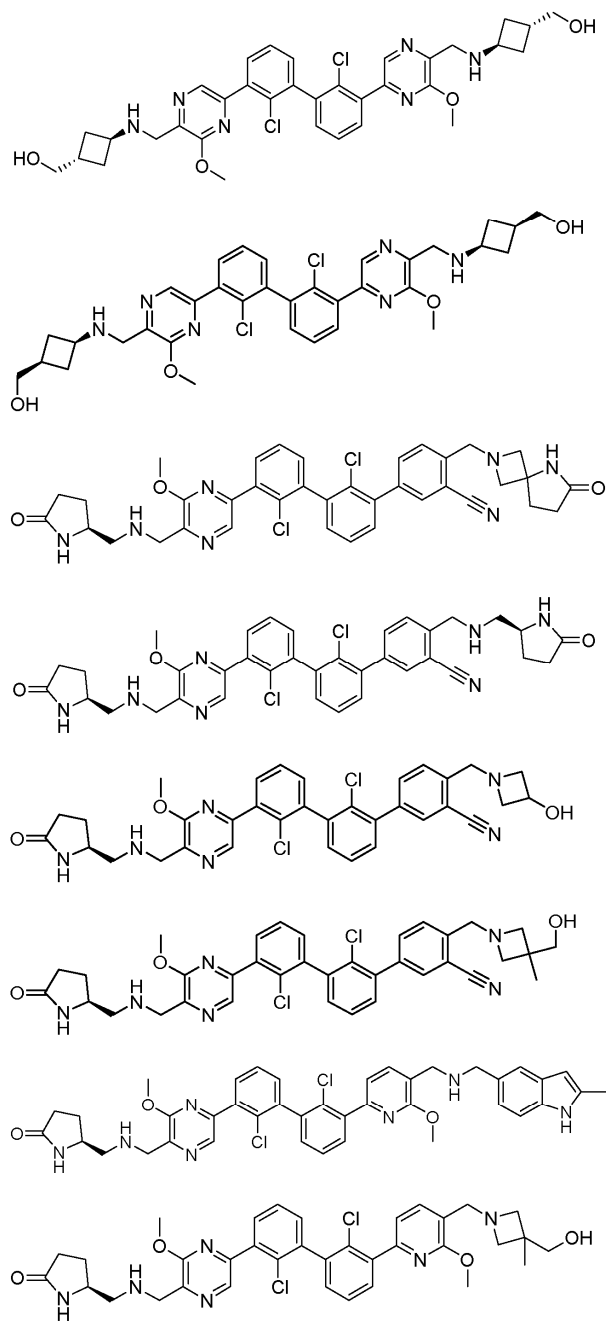


043283

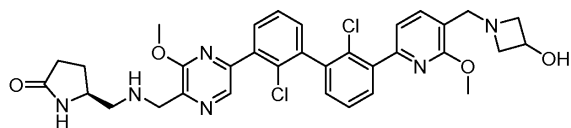
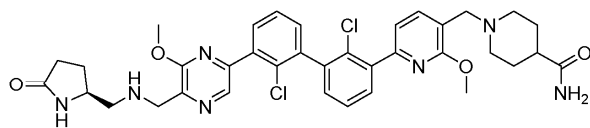
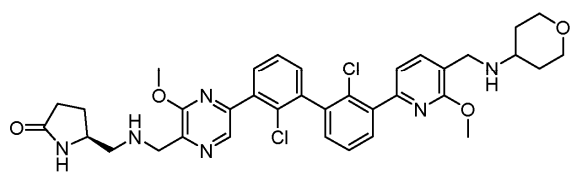
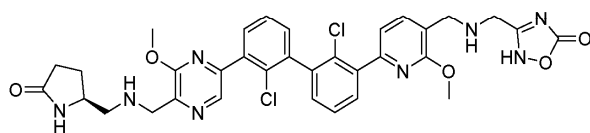
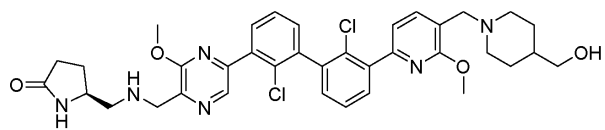
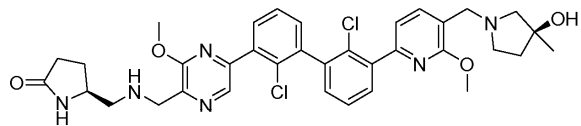
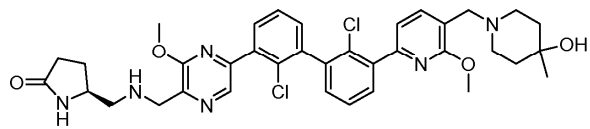
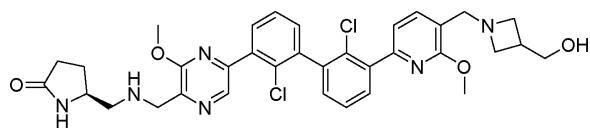


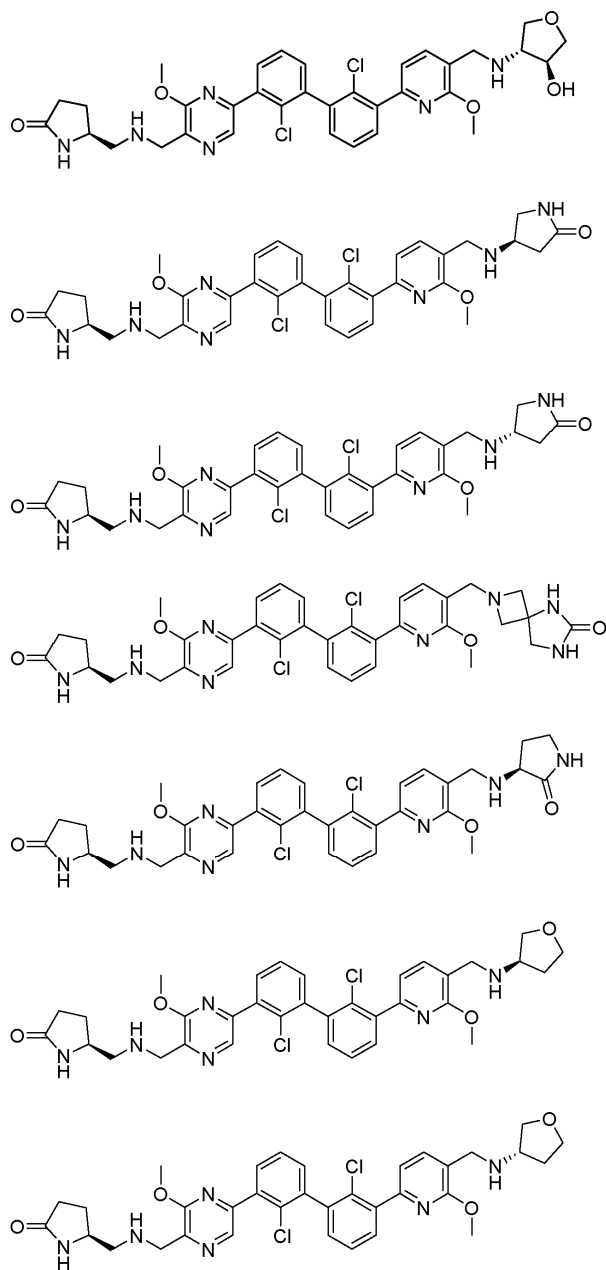
043283

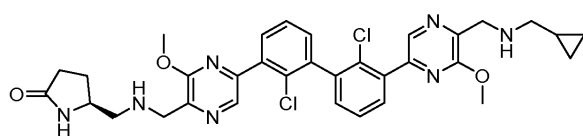
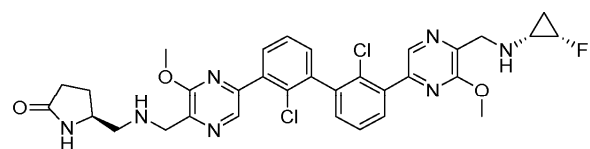
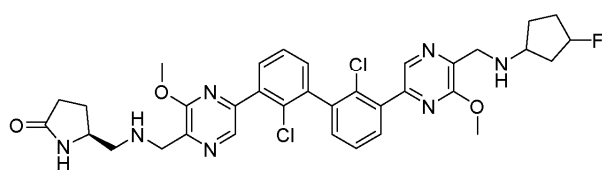
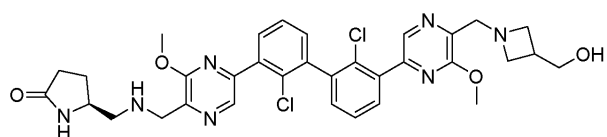
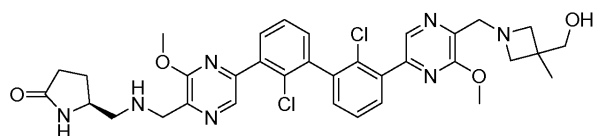
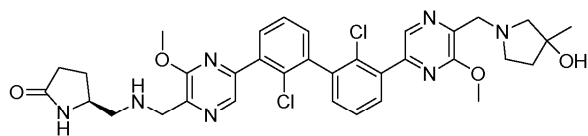
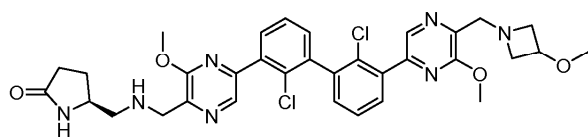
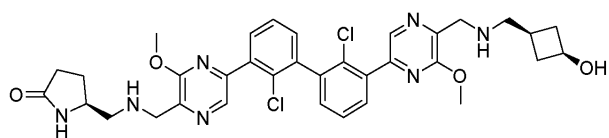


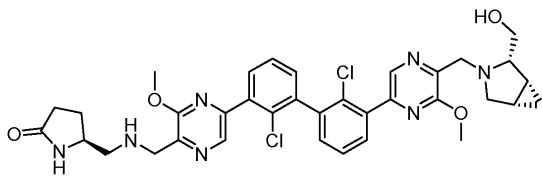
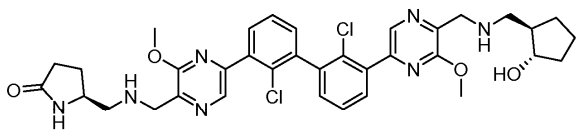
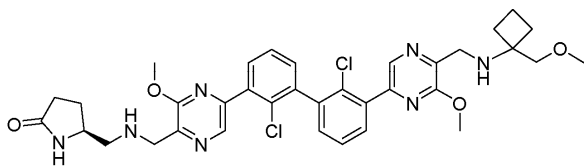
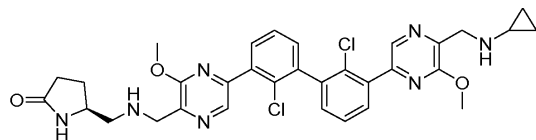
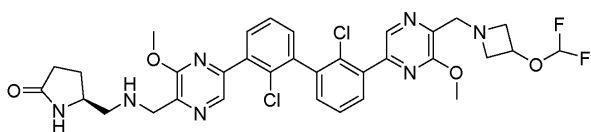
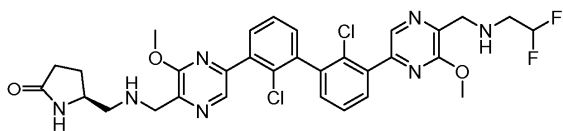
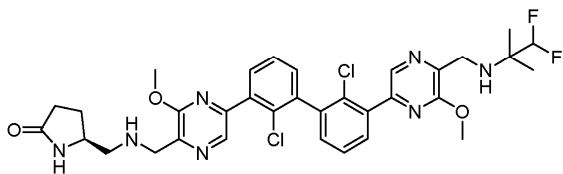


043283

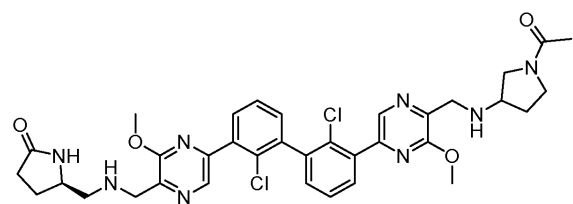
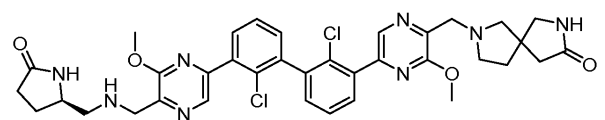
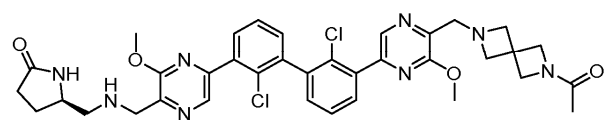
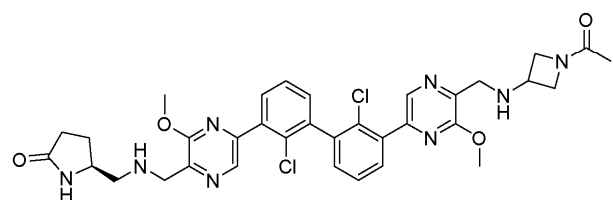
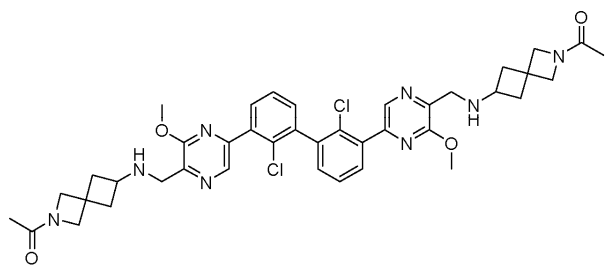
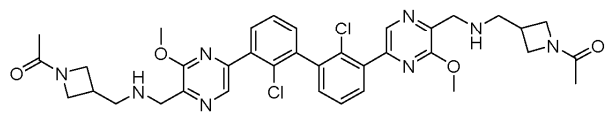
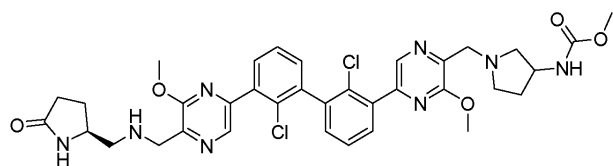


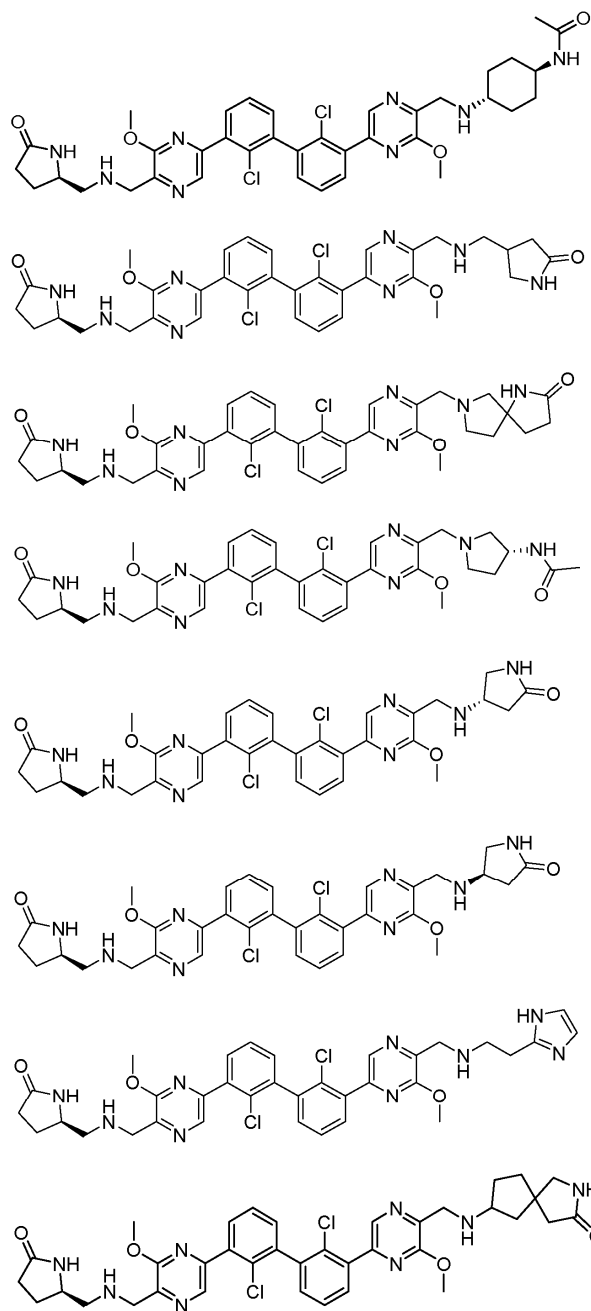


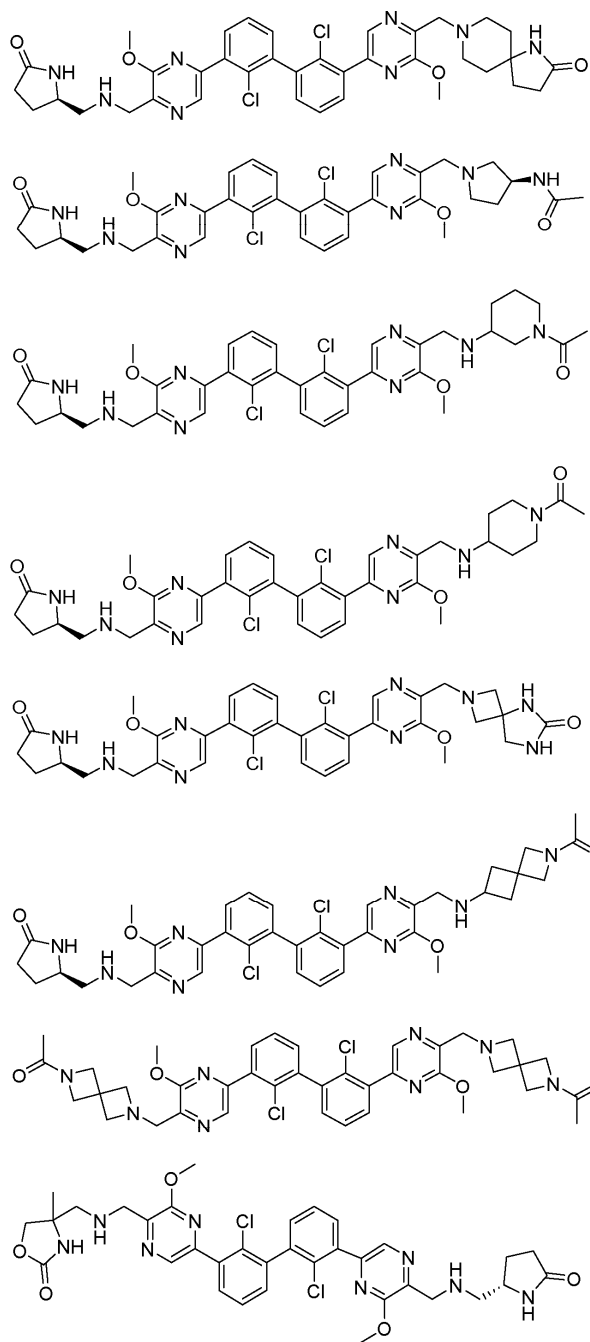


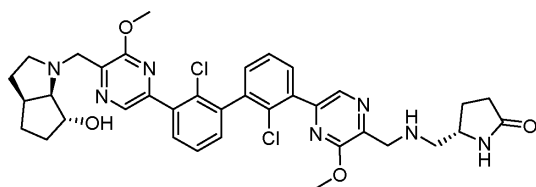
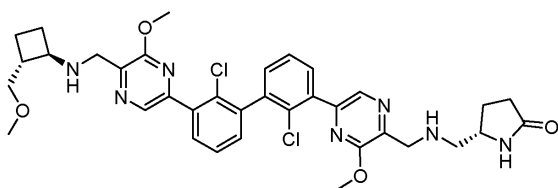
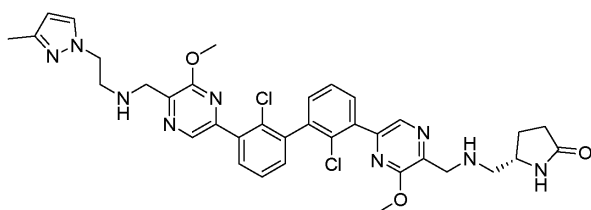
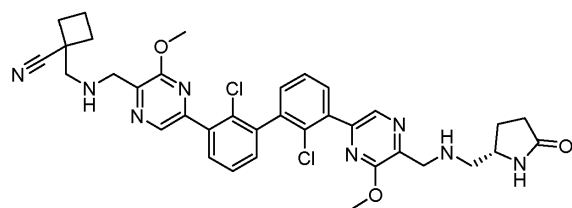
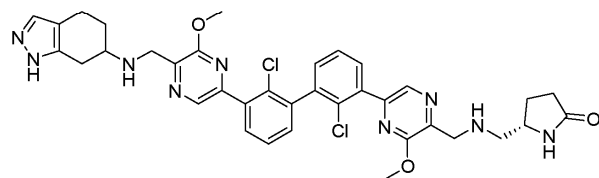
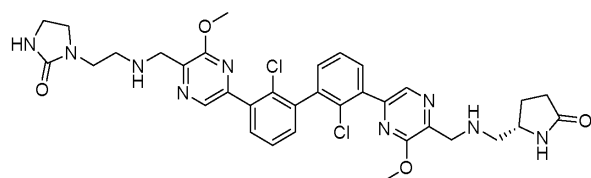
COC1=NC2=CC(=C(C=C2)C3=CC(=CC=C3)C(Cl)=C(Cl)C3=CC(=CC=C3)C4=NC5=C(NC5OC4)C6CC6)N1CNC7CCC7C8C(=O)NCCC8

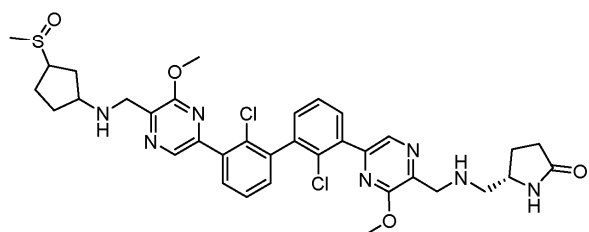
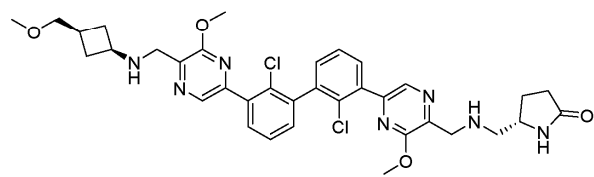
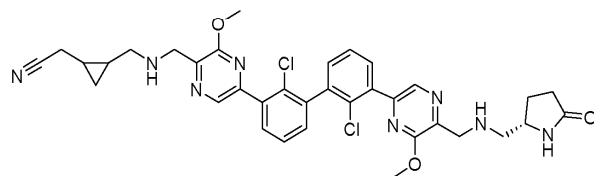
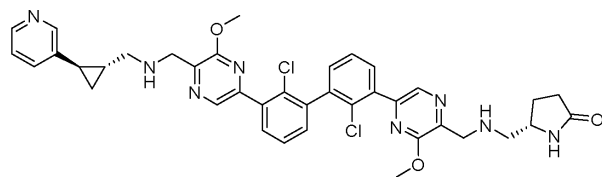
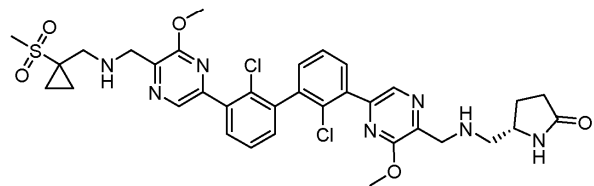
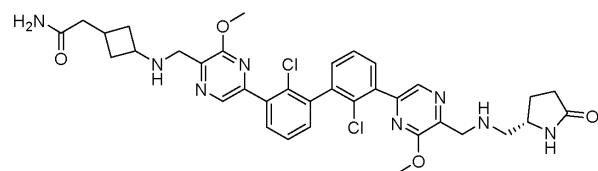
043283

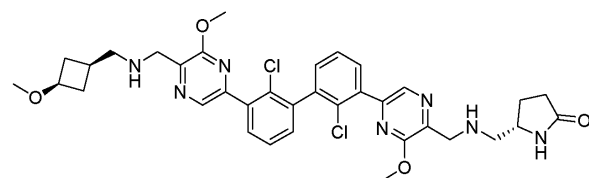
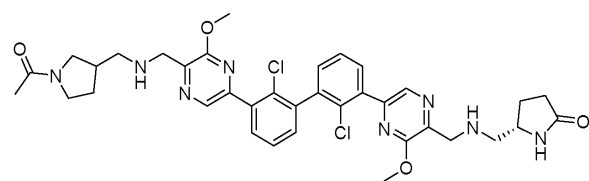
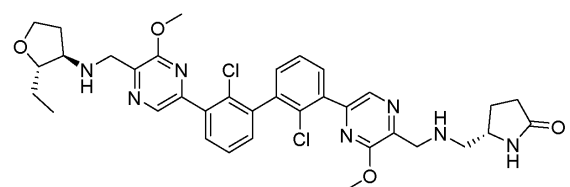
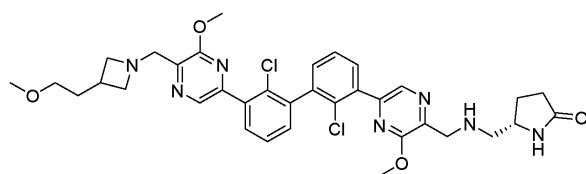
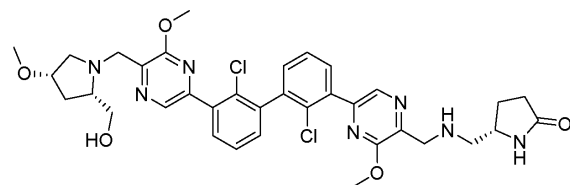
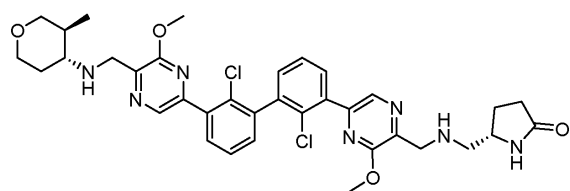


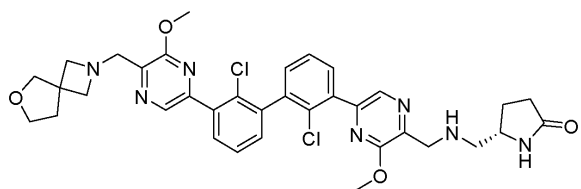
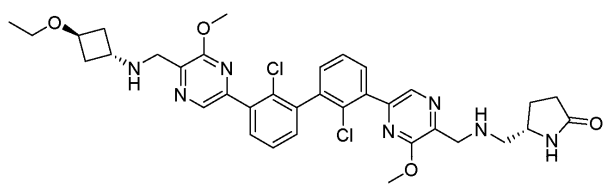
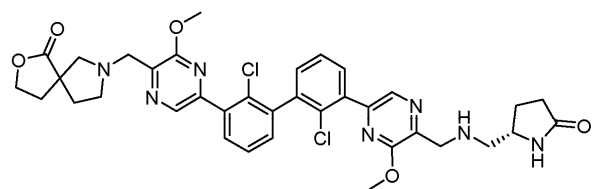
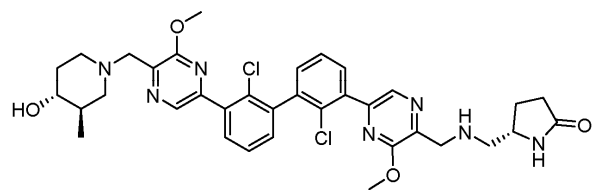
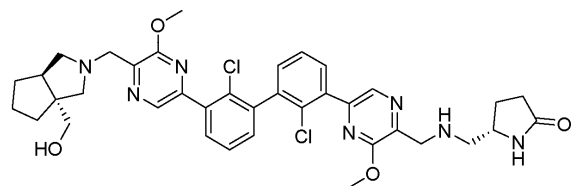
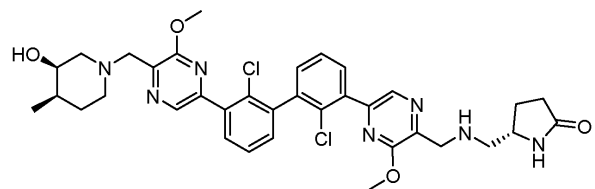


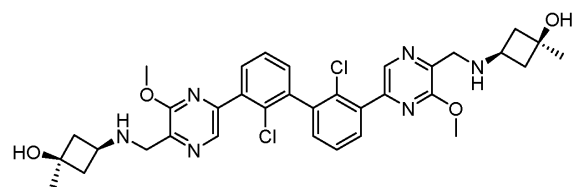
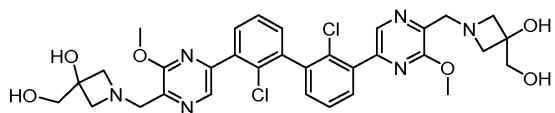
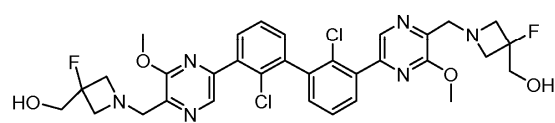
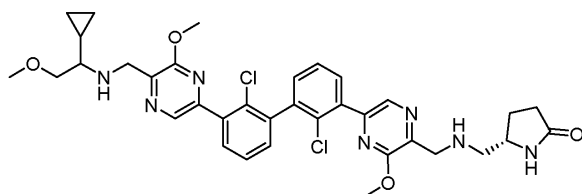
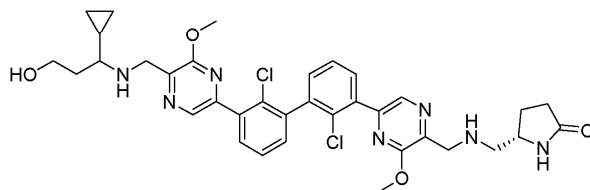
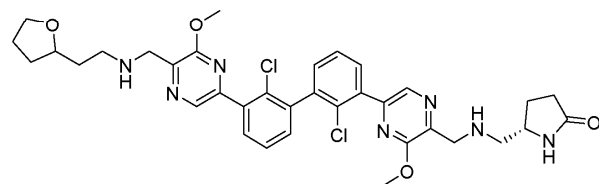
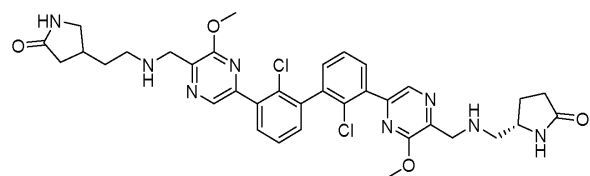


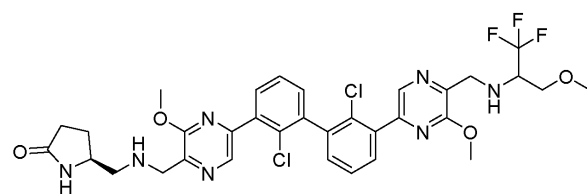
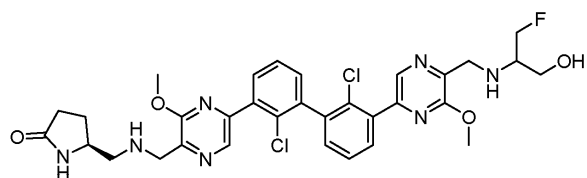
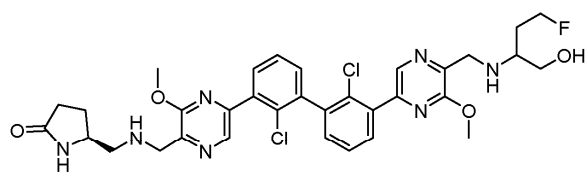
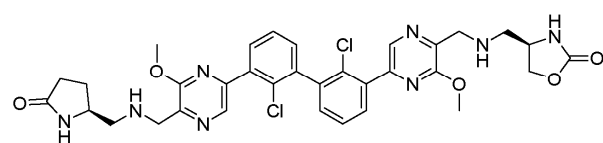
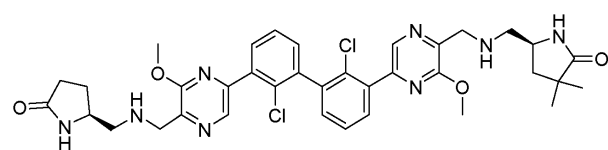
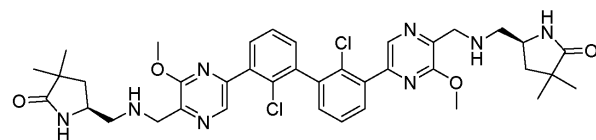
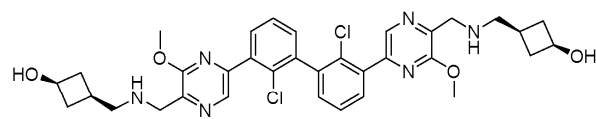
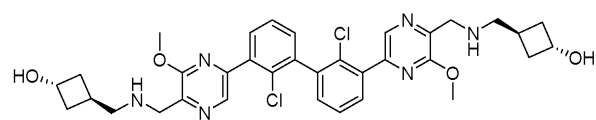


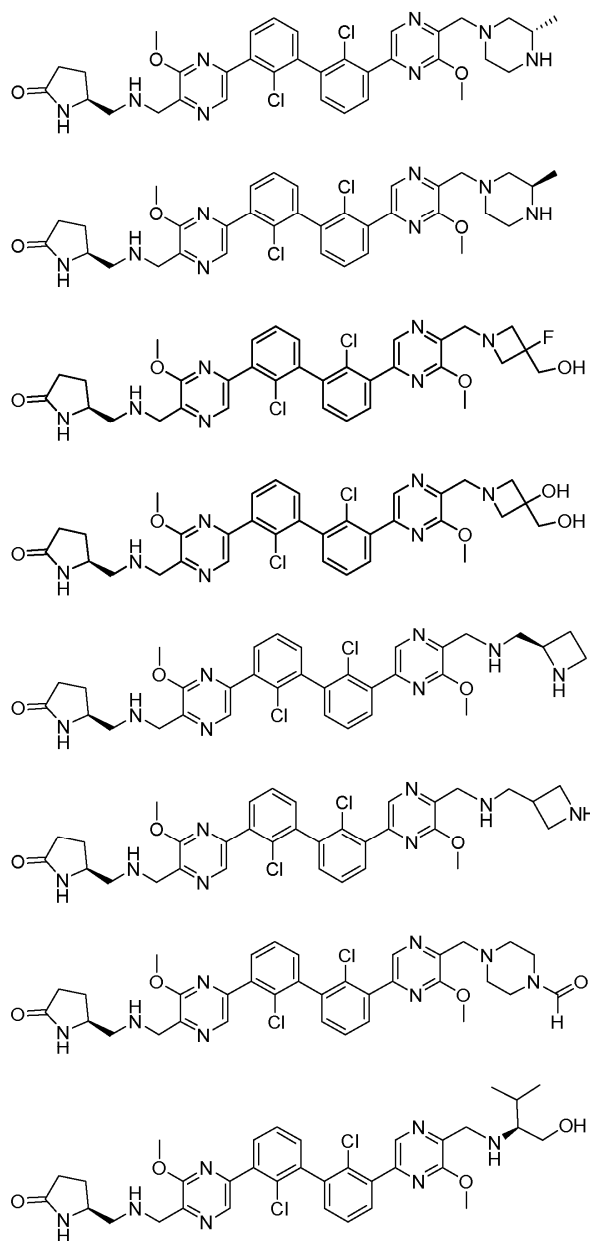




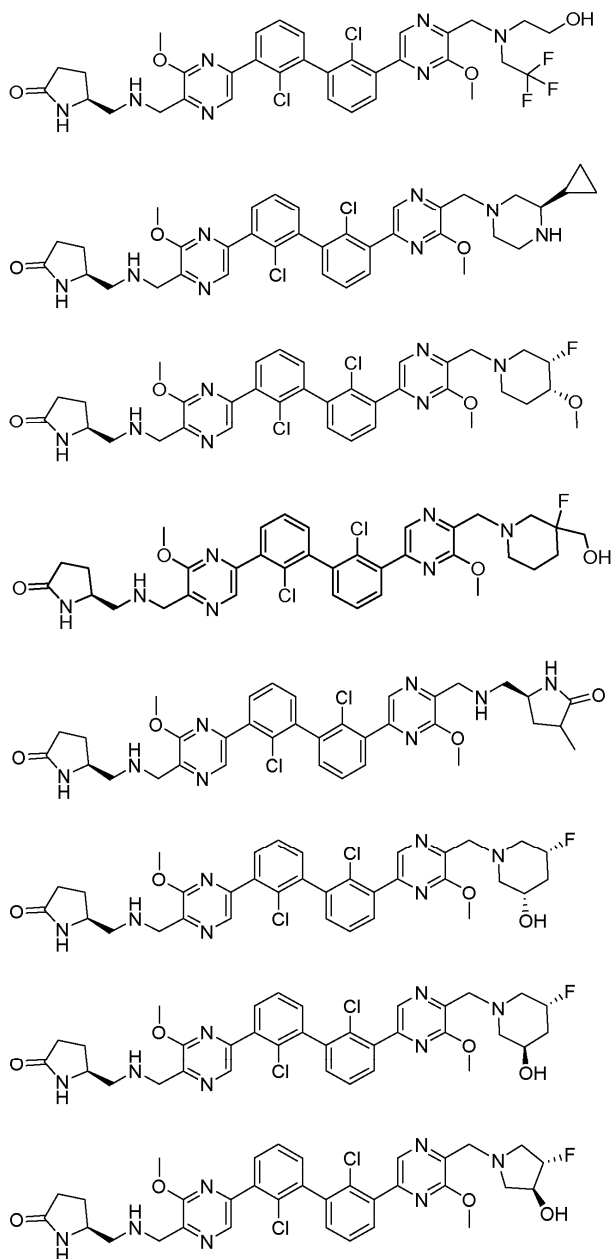




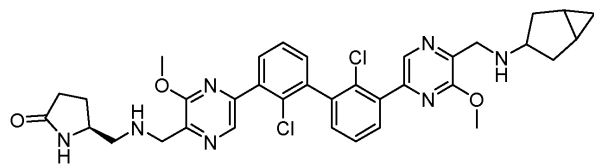
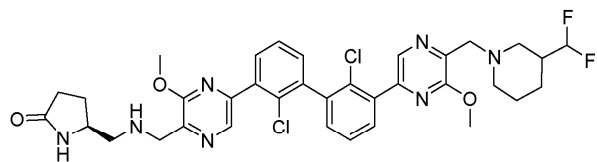
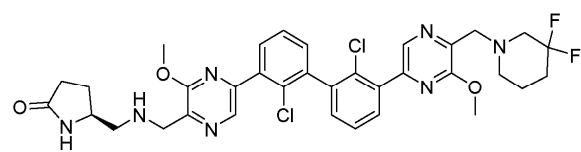
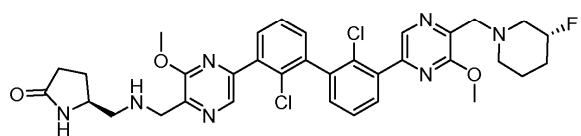
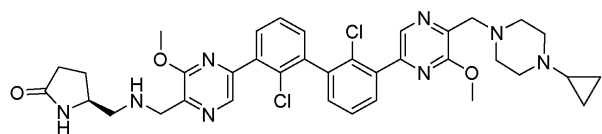
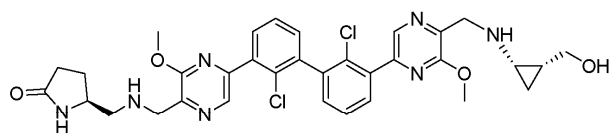
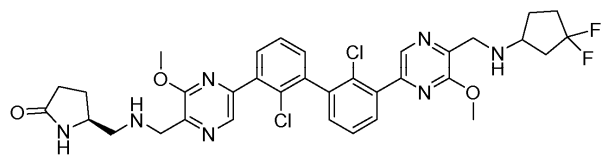
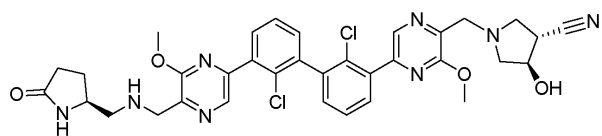


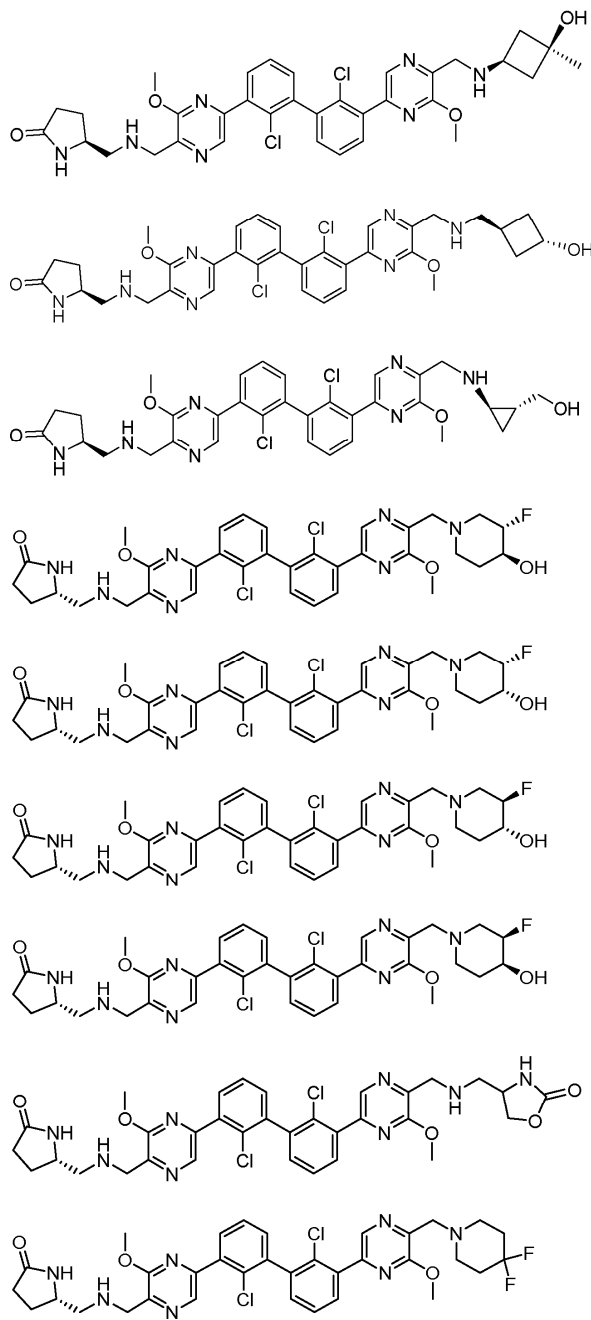


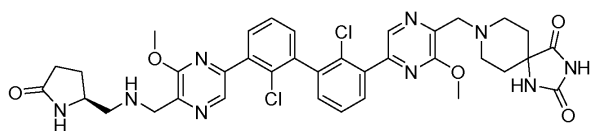
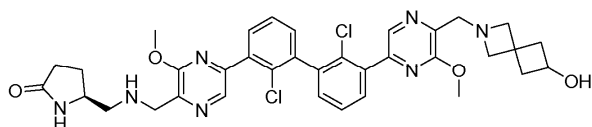
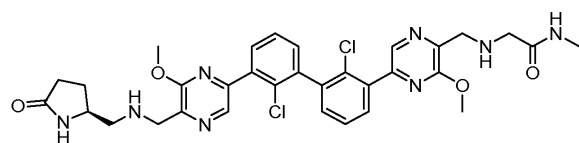
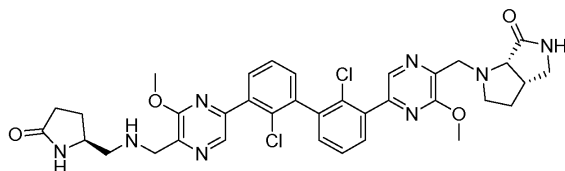
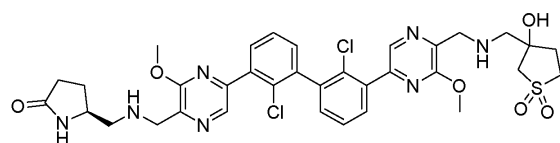
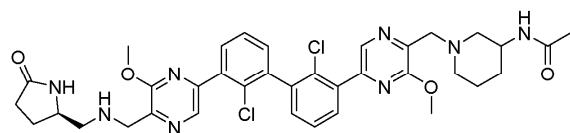
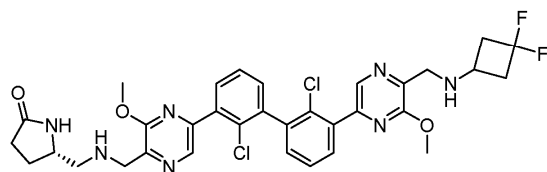
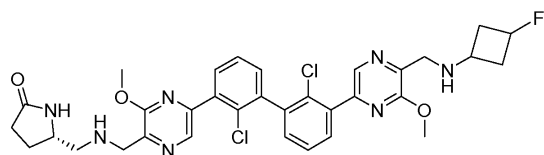
043283

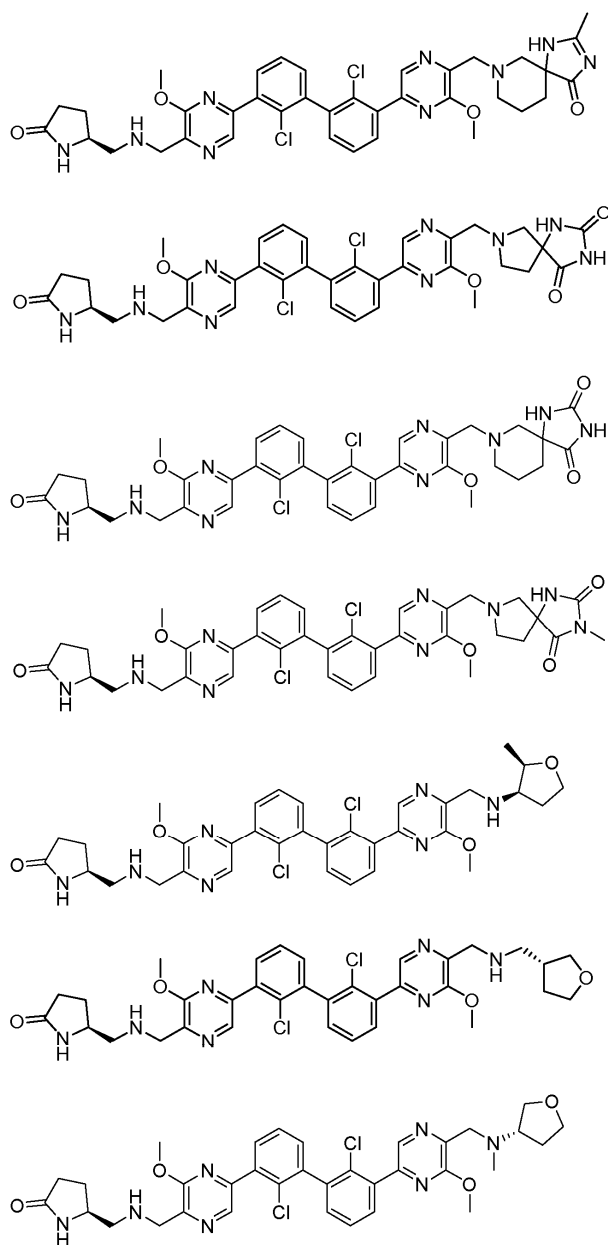


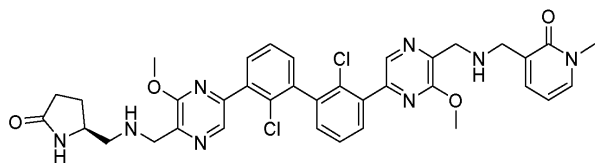
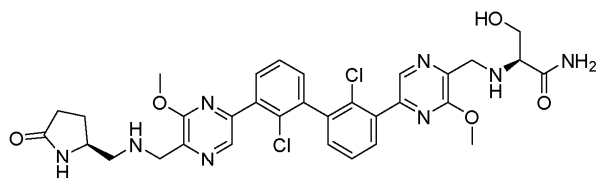
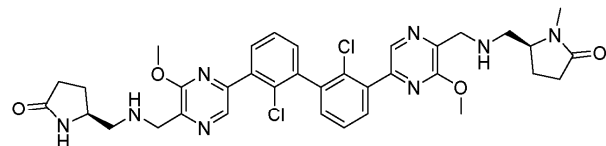
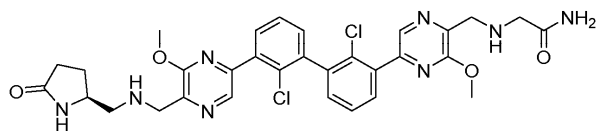
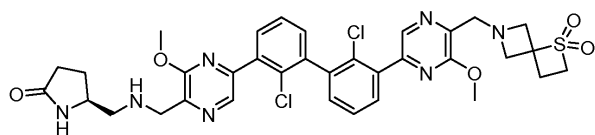
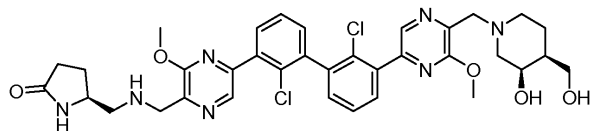
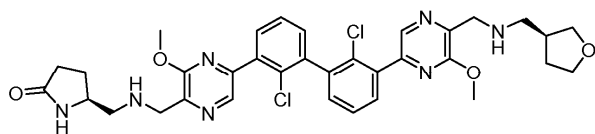
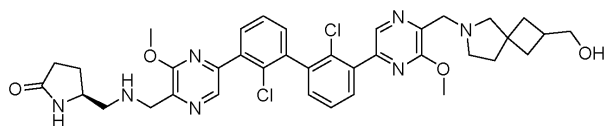
043283



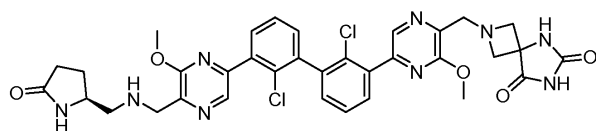
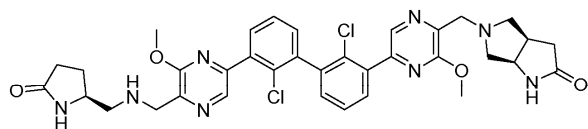
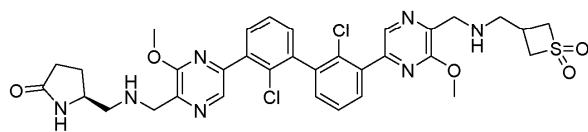
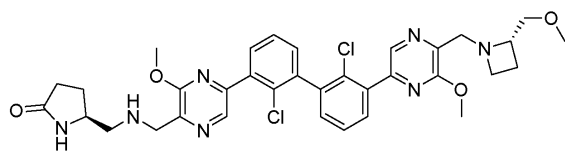
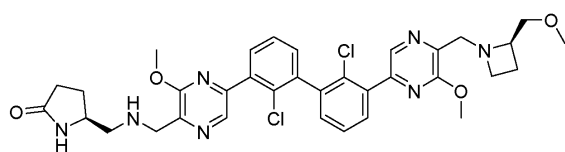
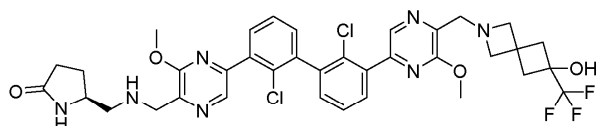
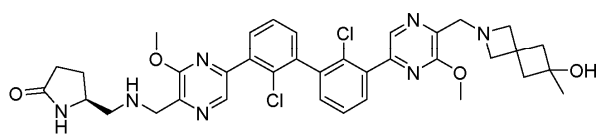
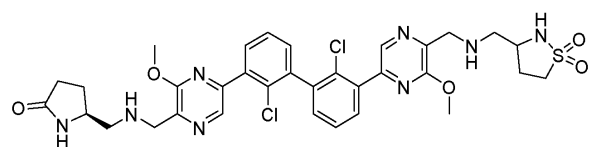




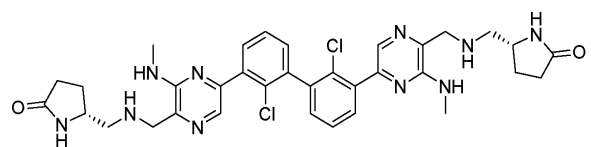
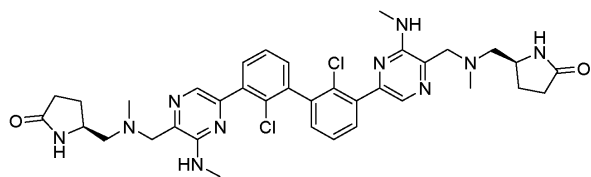
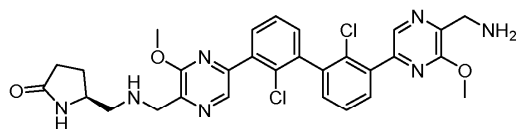
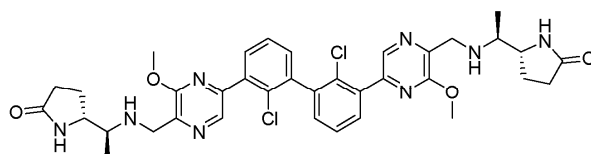
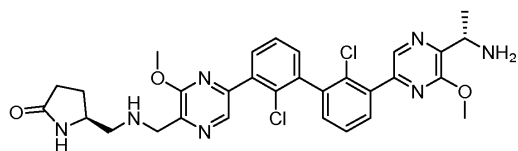
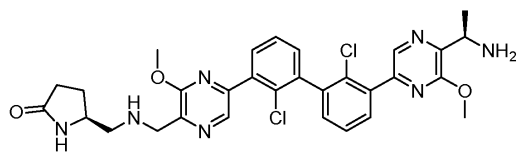
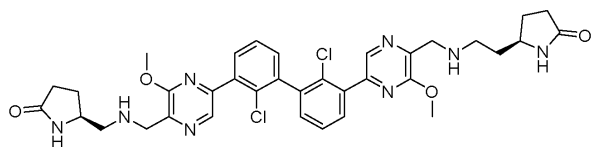


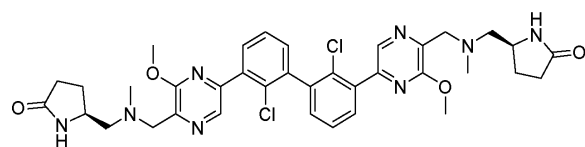
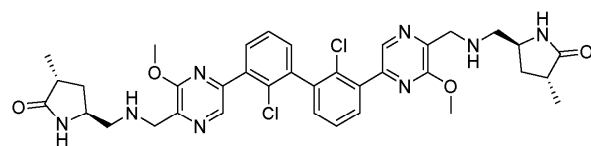
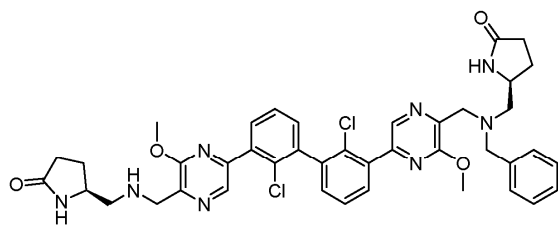
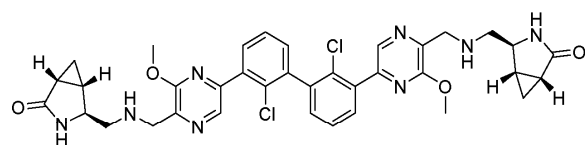
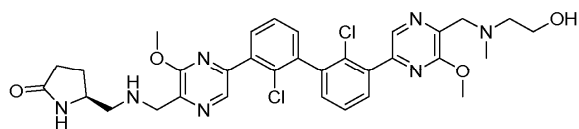
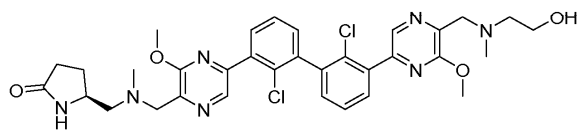
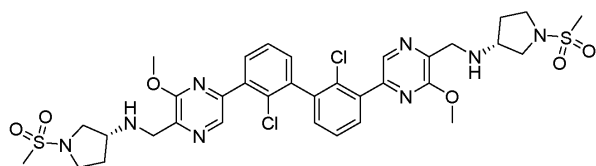


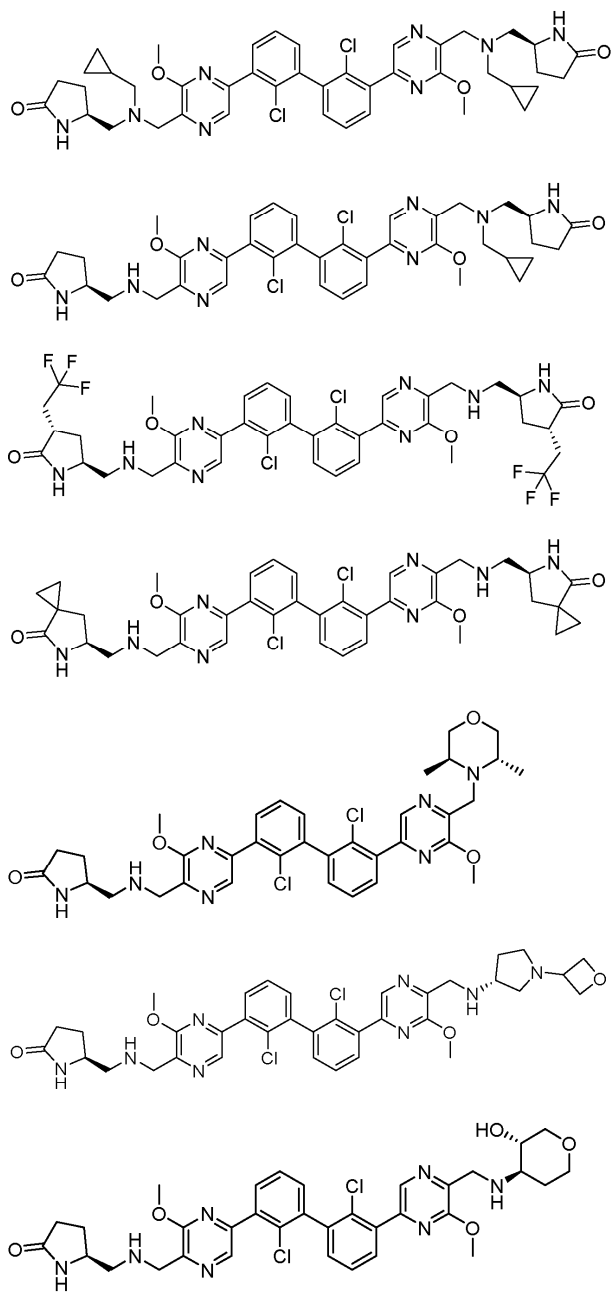
043283



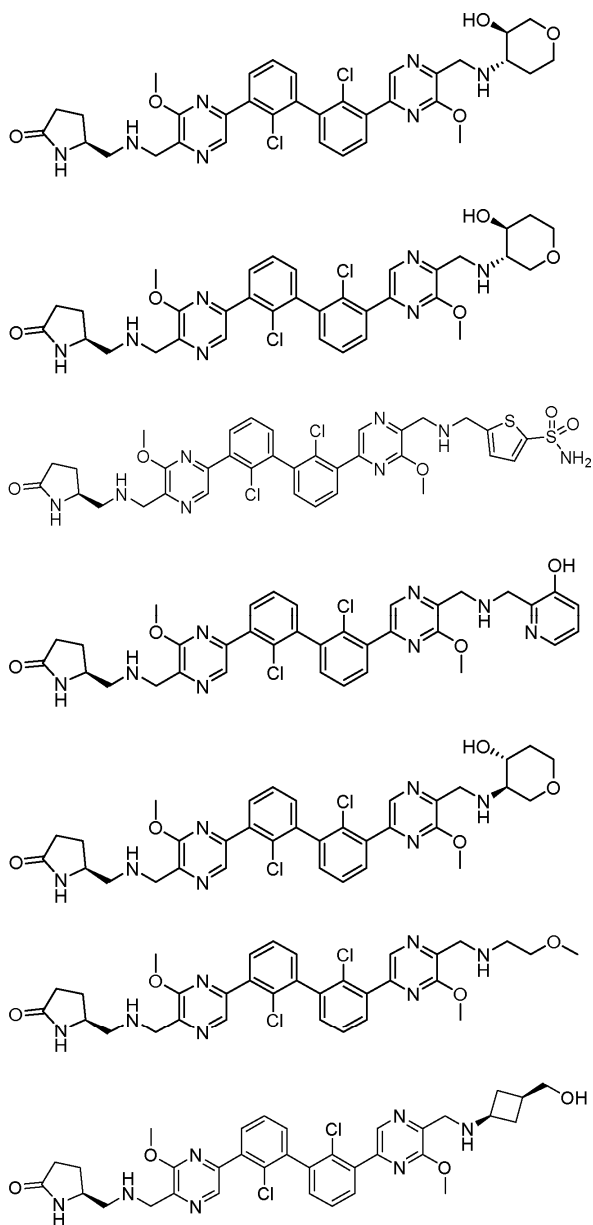
043283

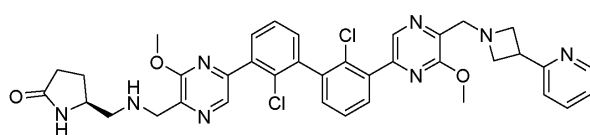
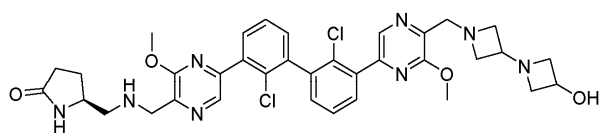
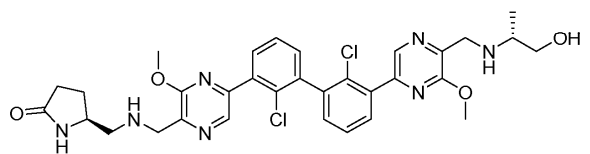
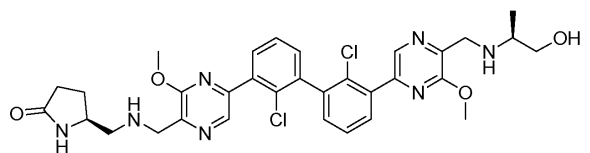
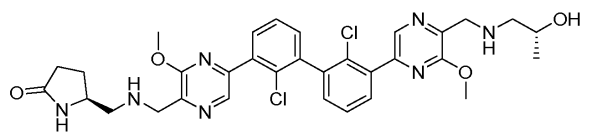
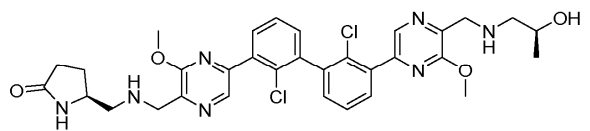
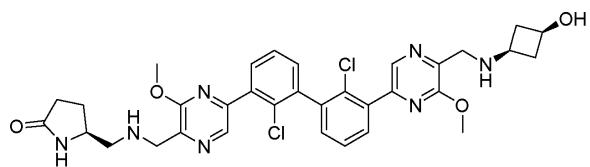
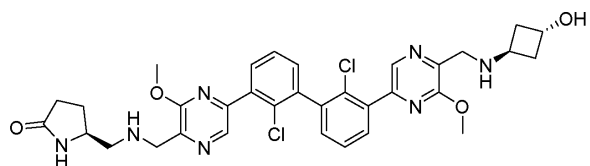




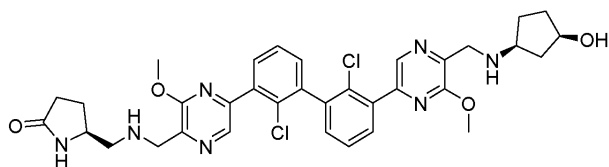
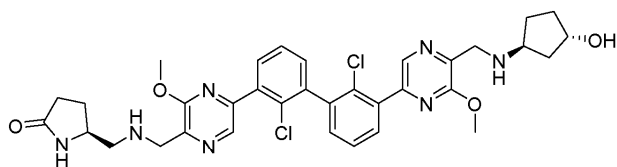
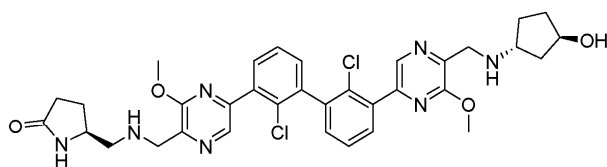
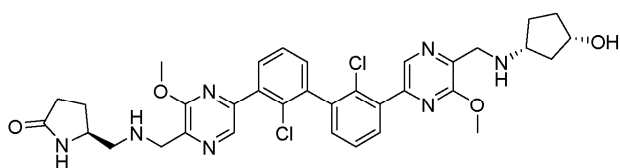
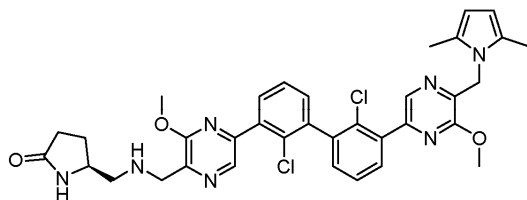
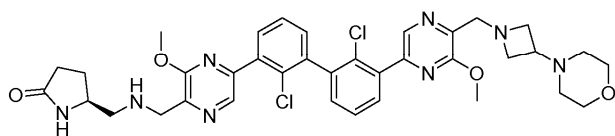
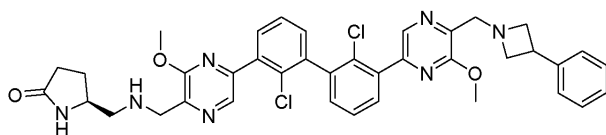


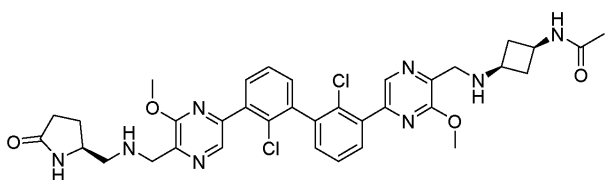
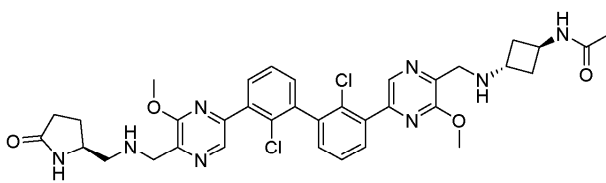
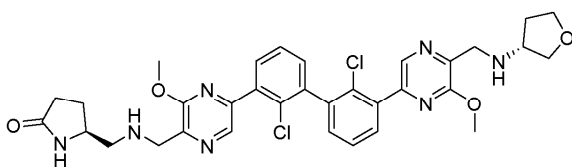
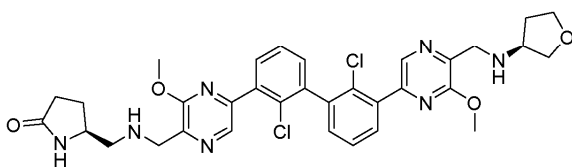
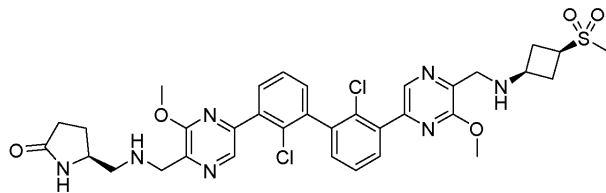
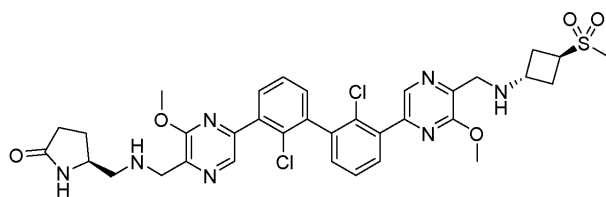
043283



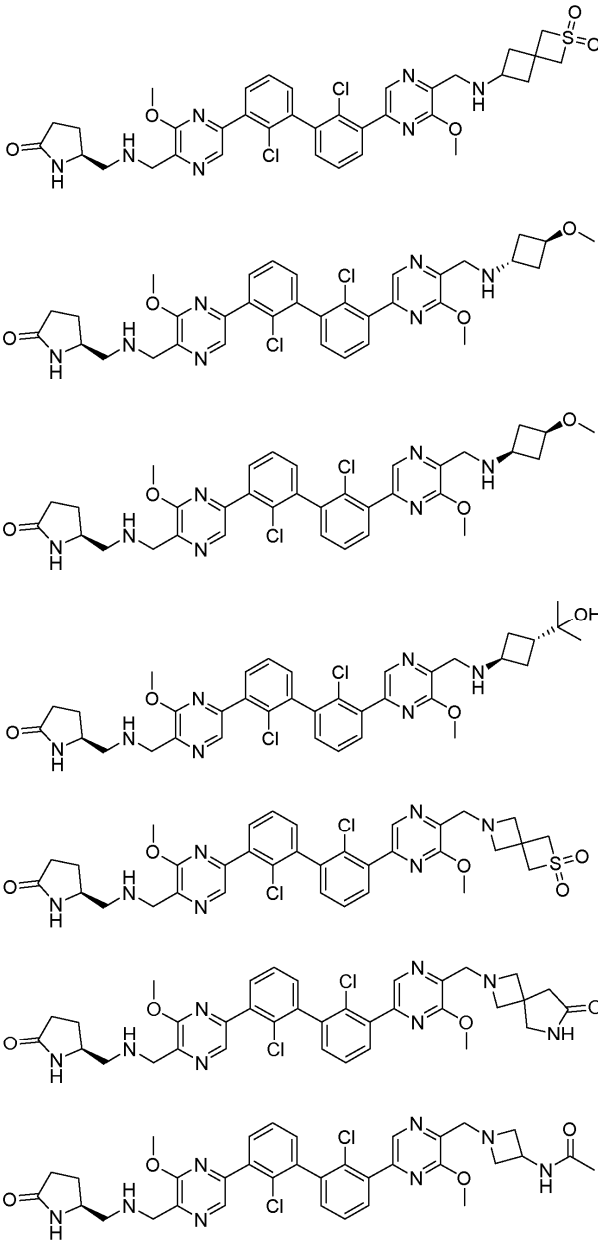


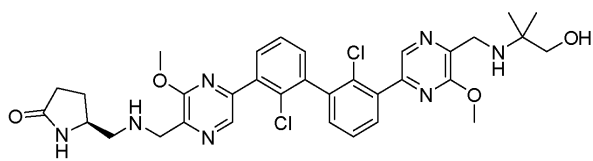
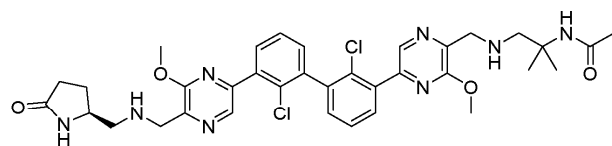
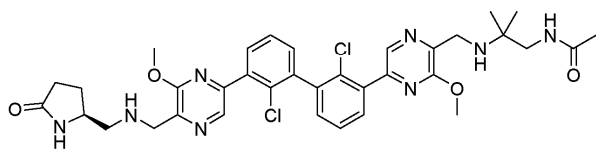
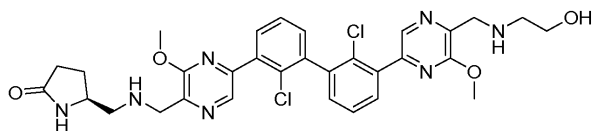
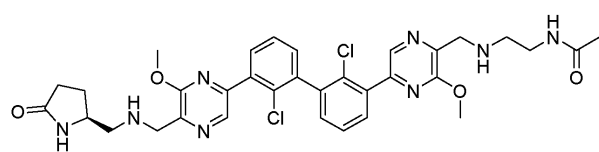
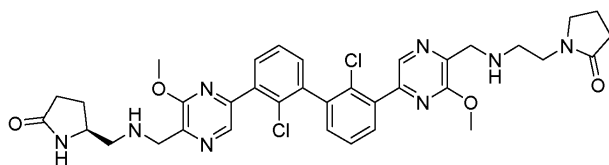
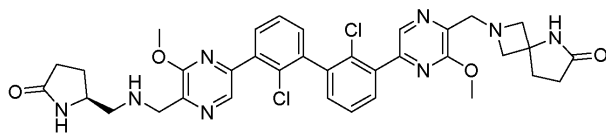
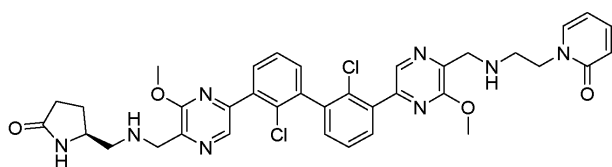
043283



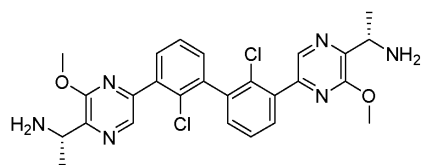
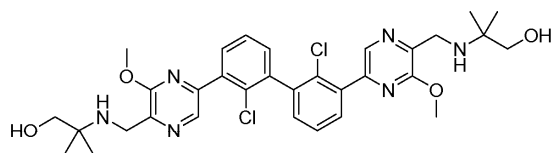
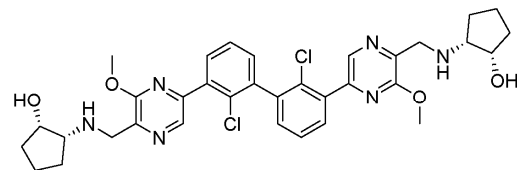
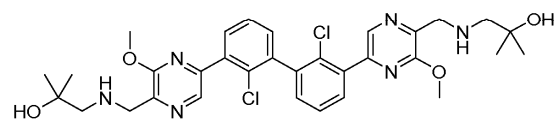
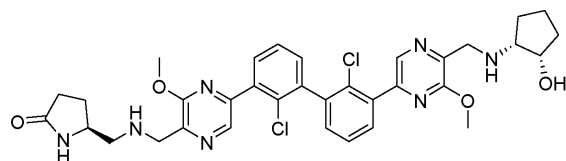
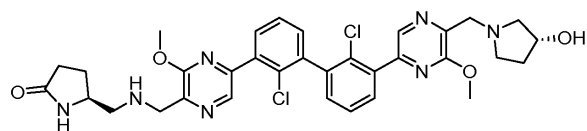
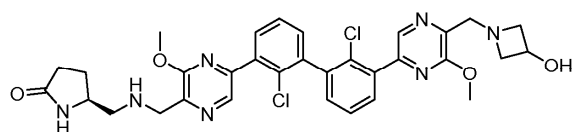
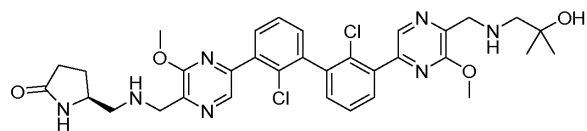


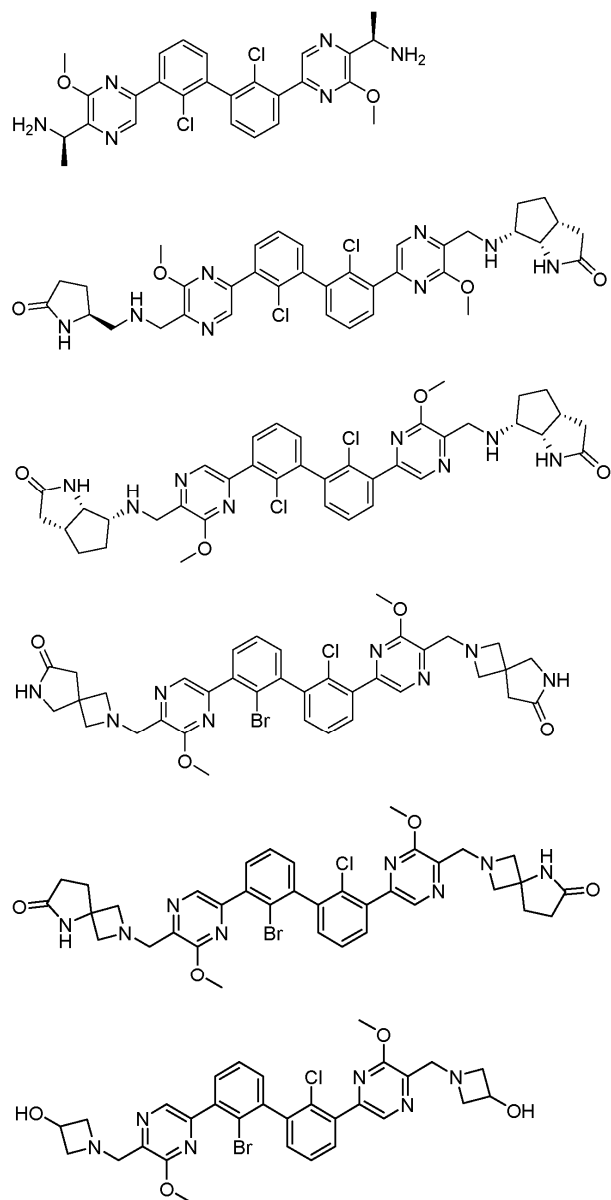
043283

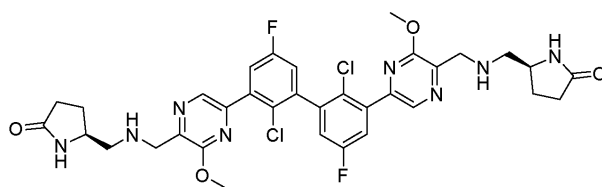
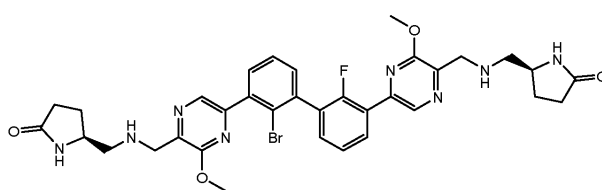
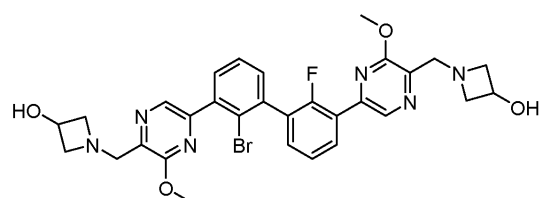
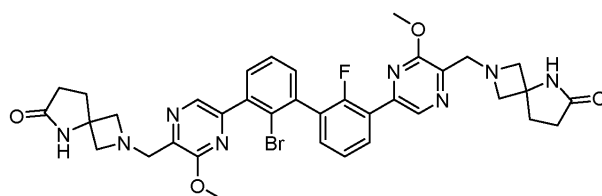
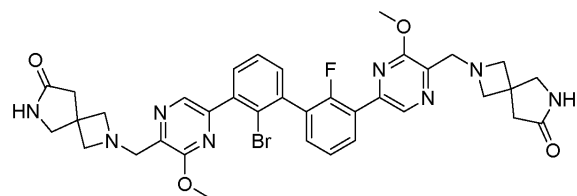
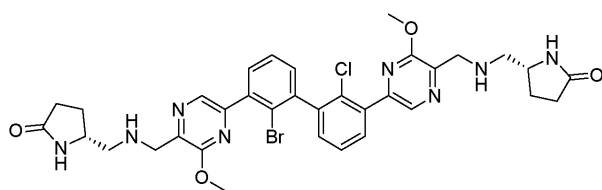




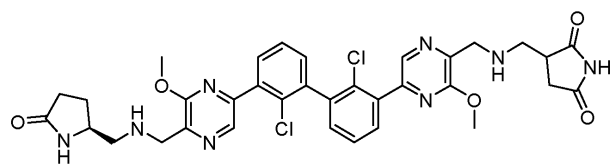
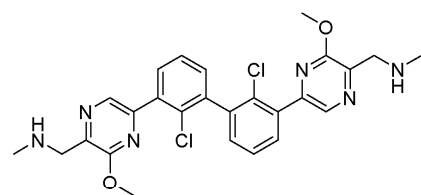
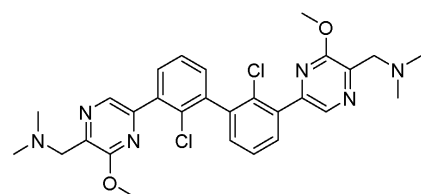
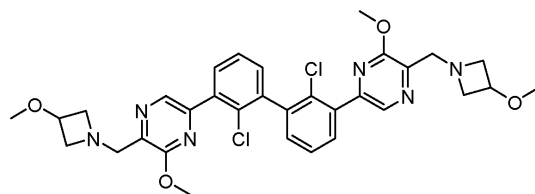
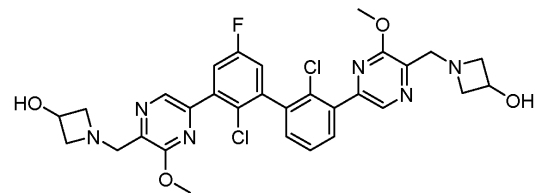
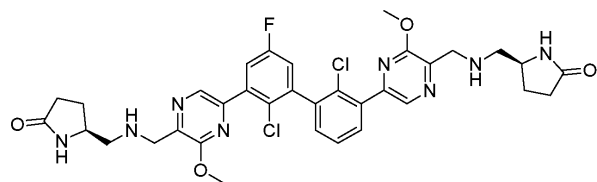
043283



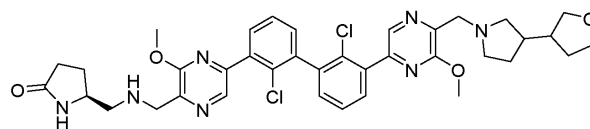
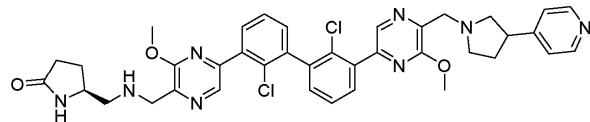
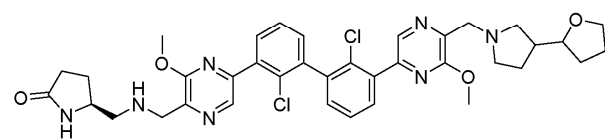
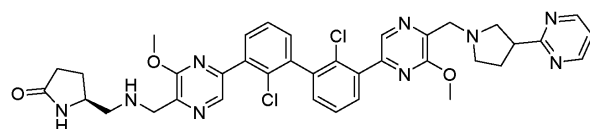
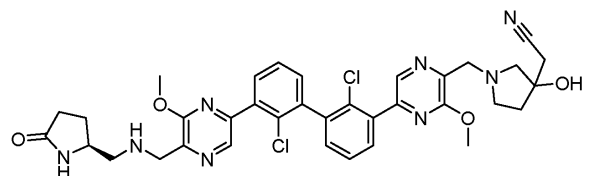
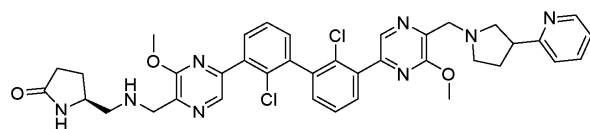
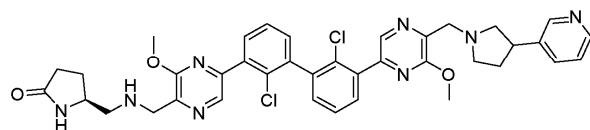
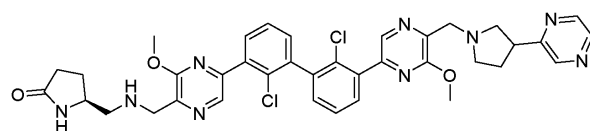


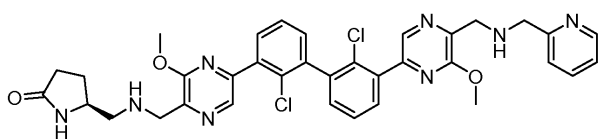
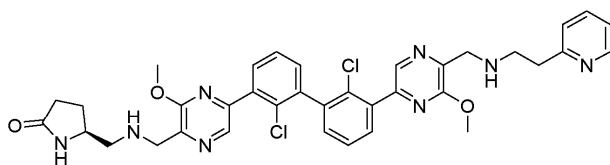
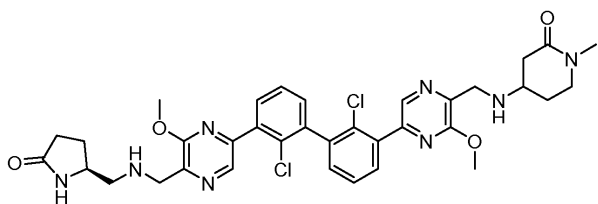
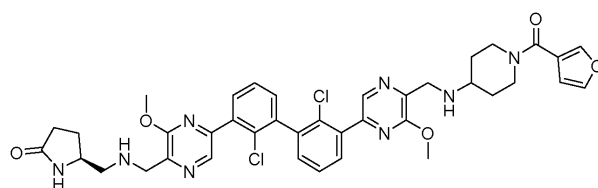
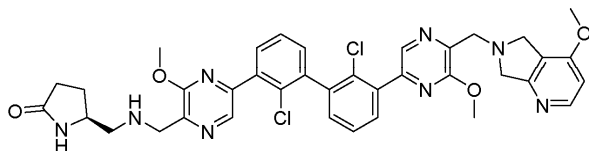
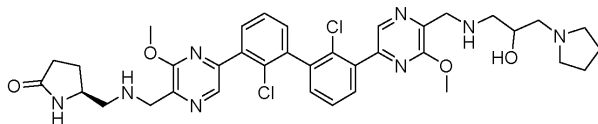
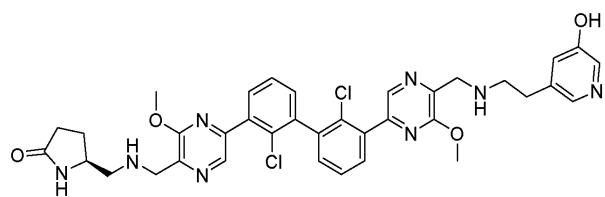


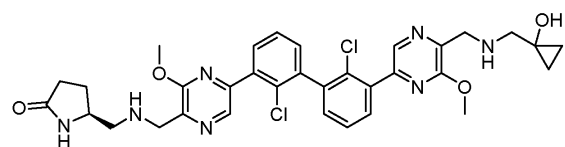
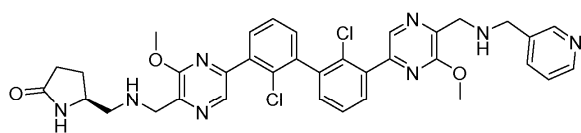
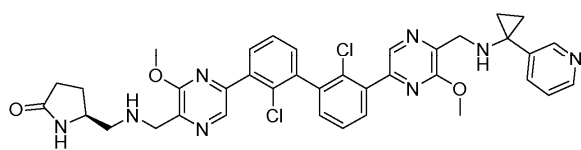
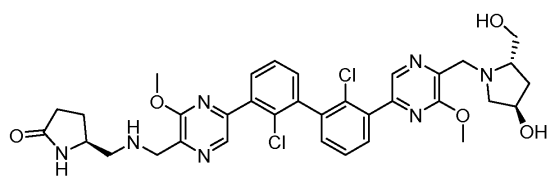
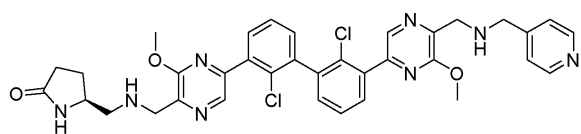
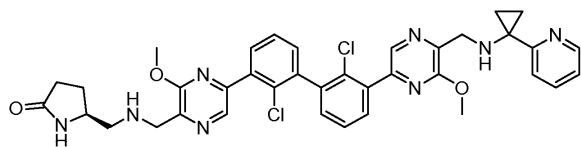
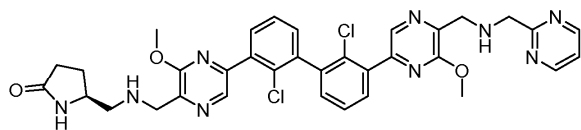
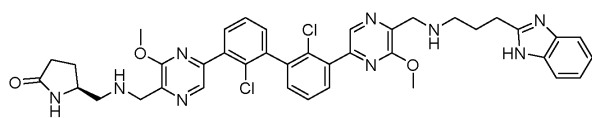
043283



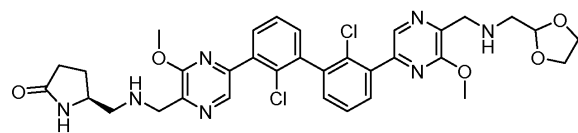
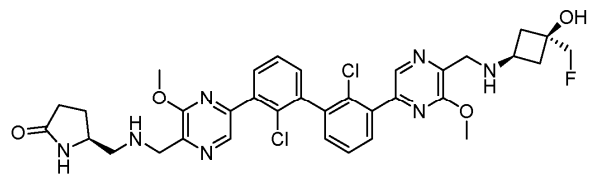
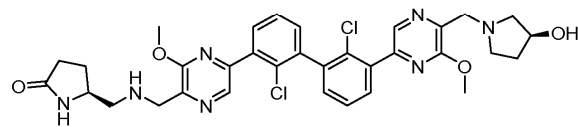
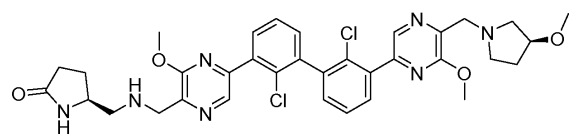
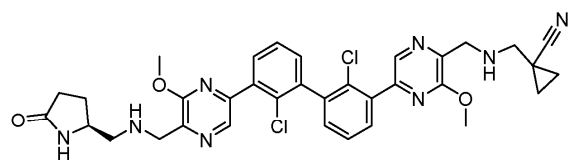
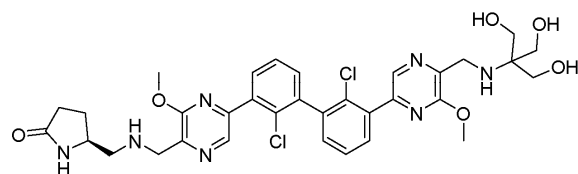
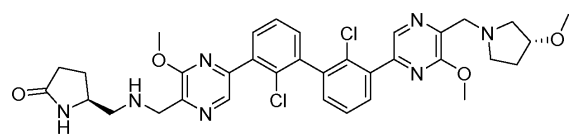
043283

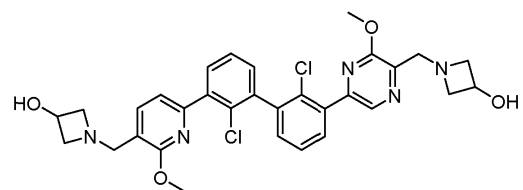
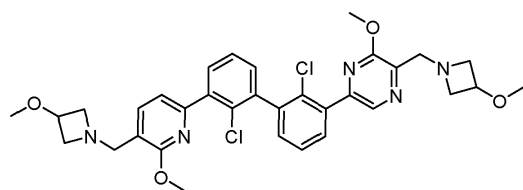
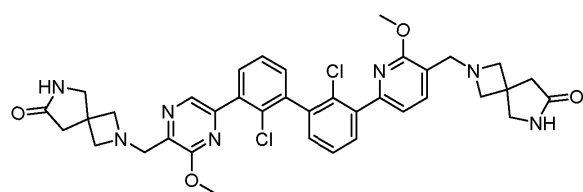
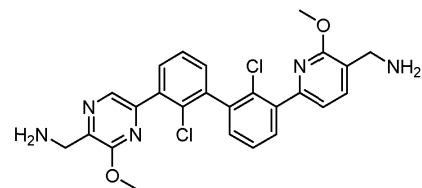
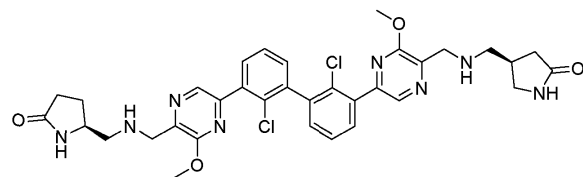
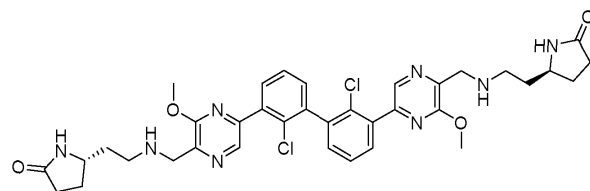




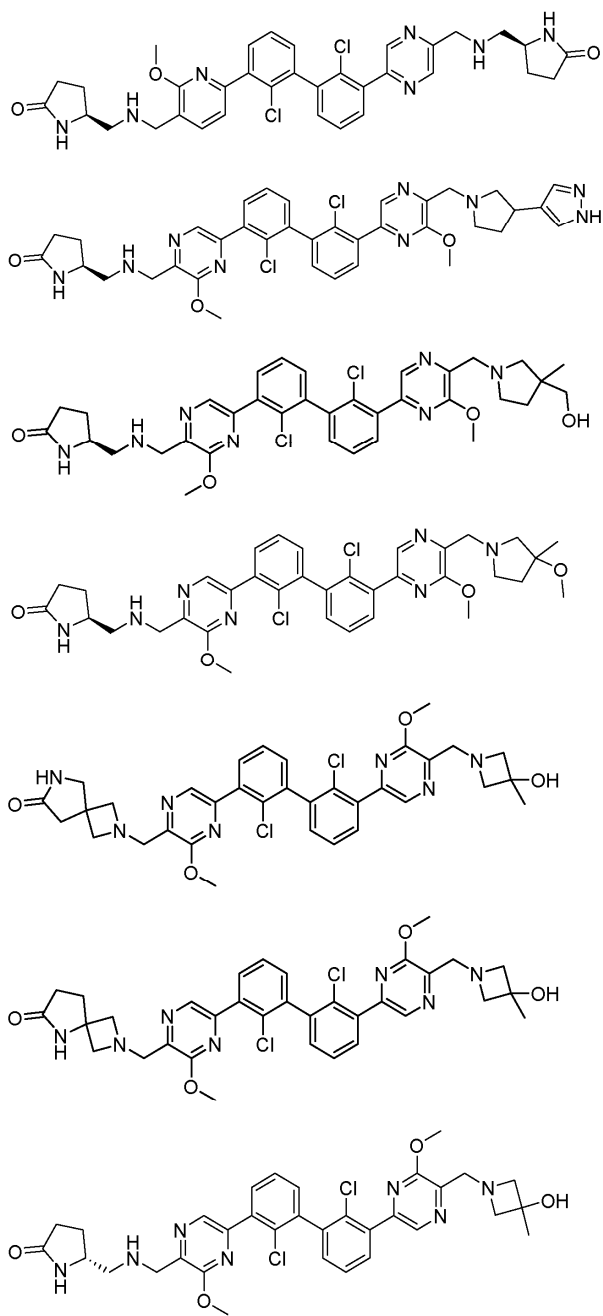


043283

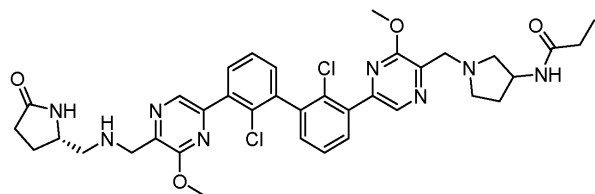
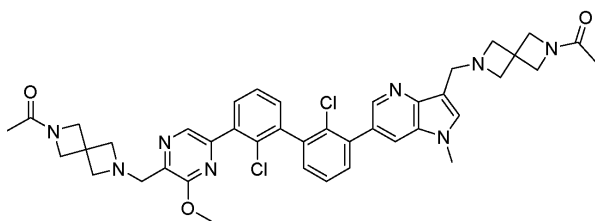
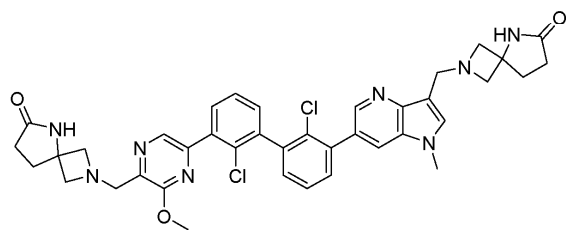
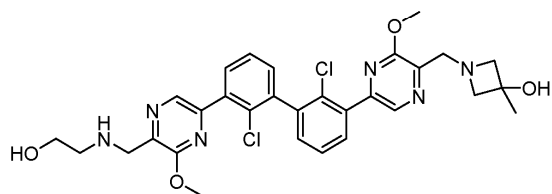
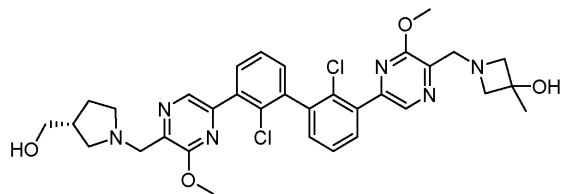
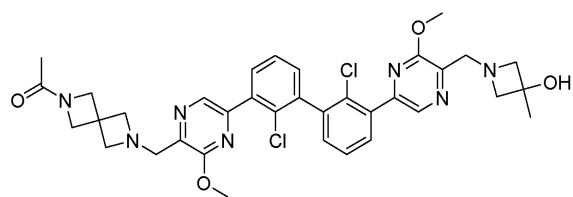


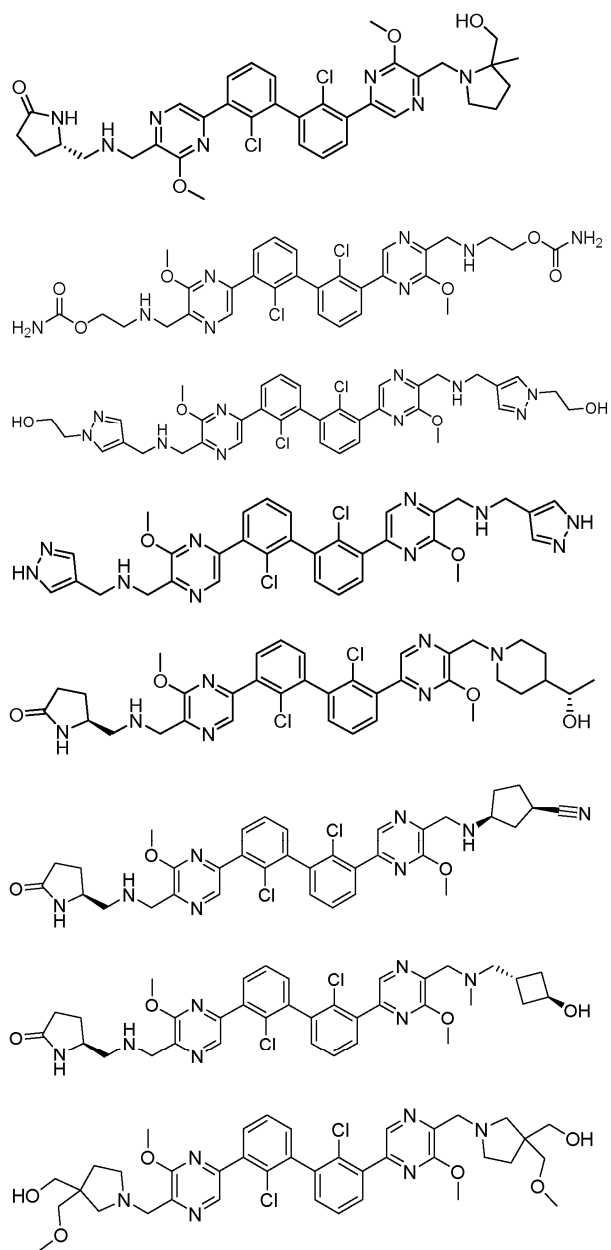


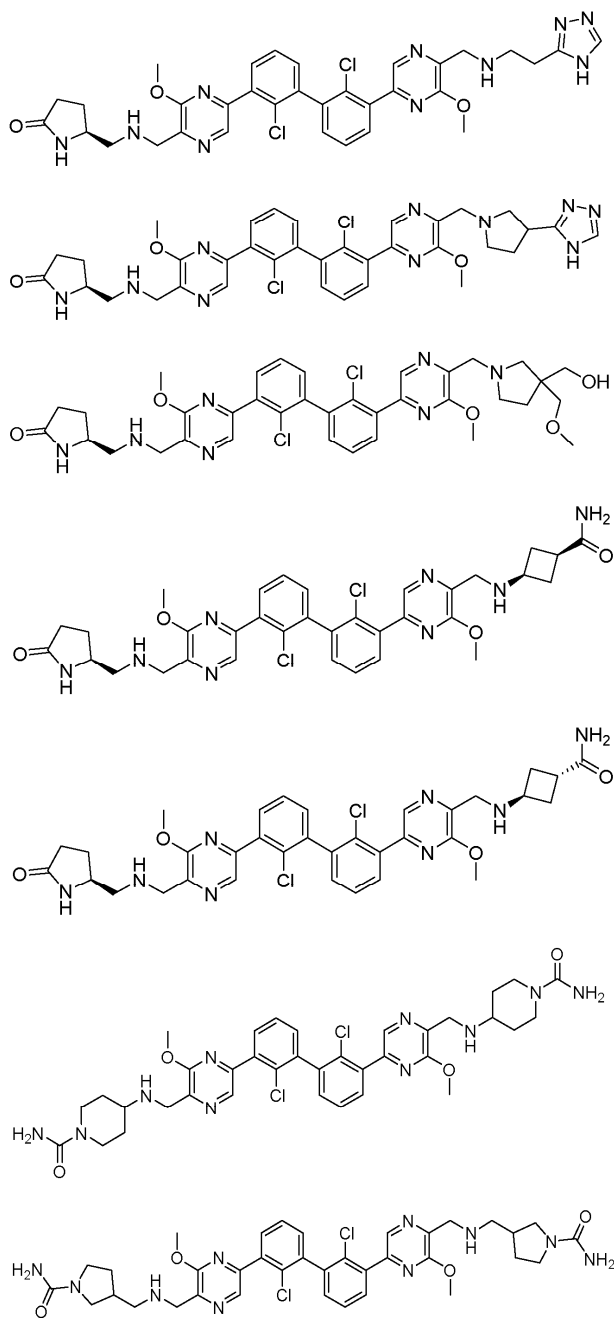
043283



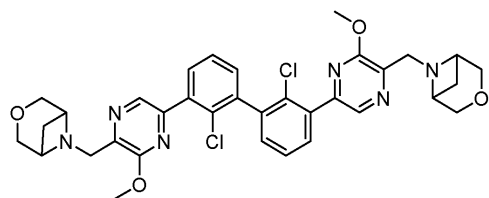
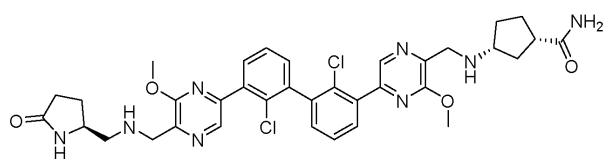
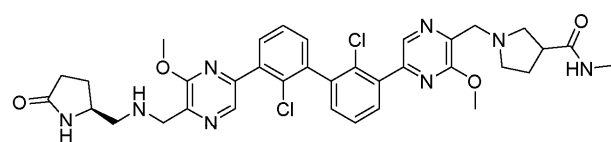
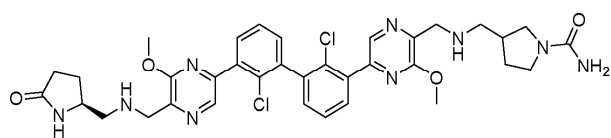
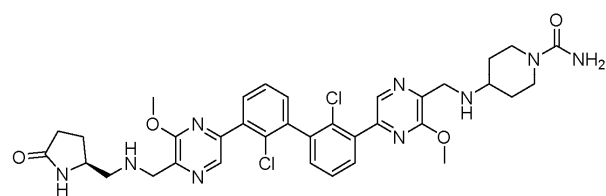
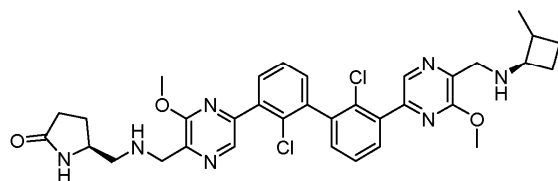
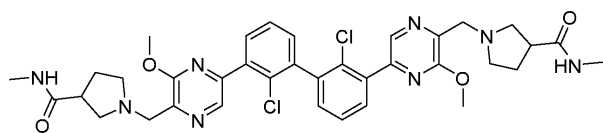
043283



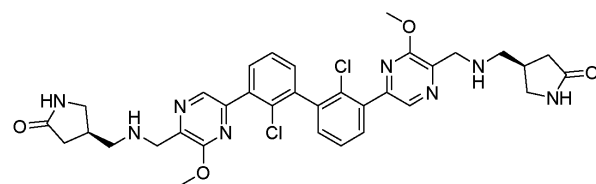
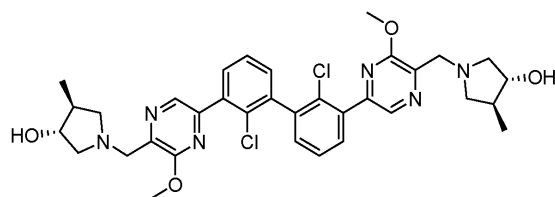
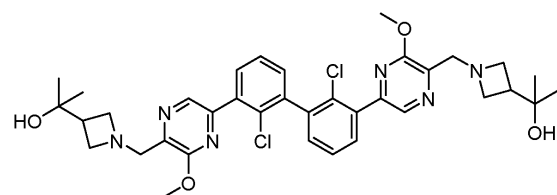
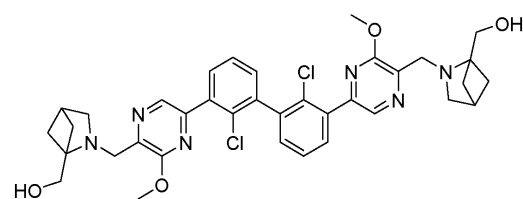
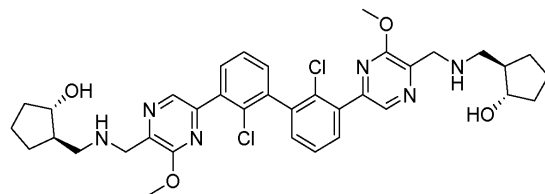
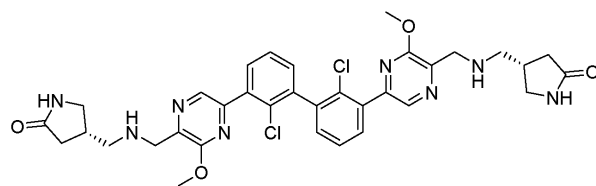




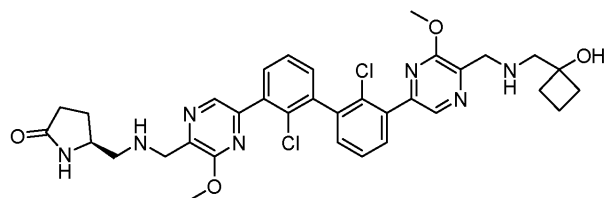
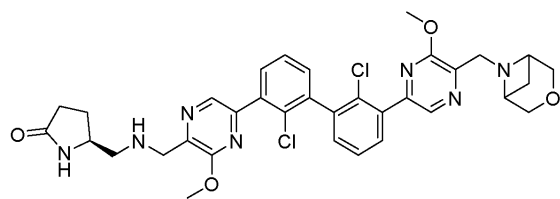
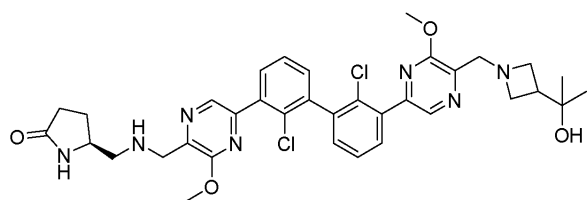
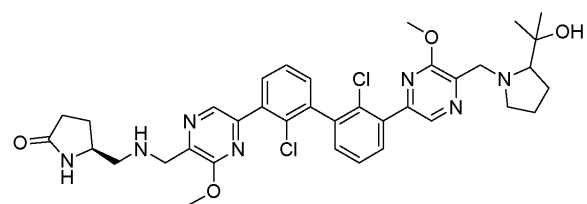
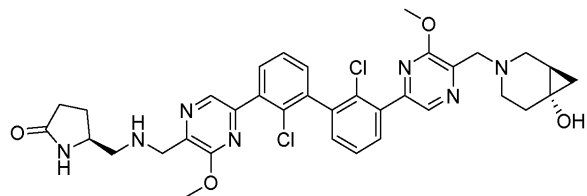
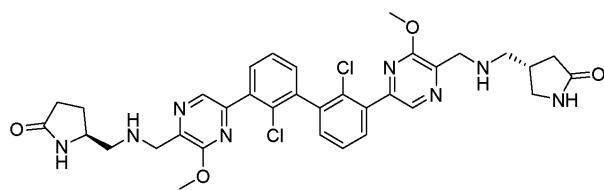
043283



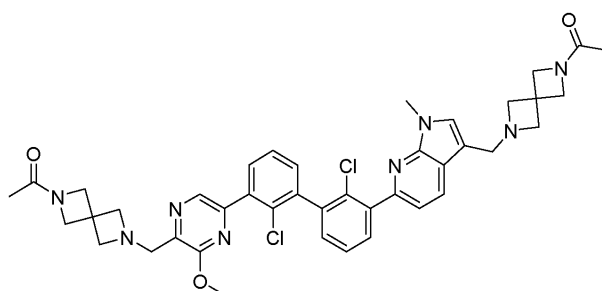
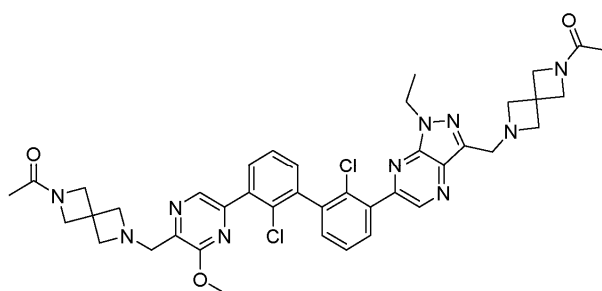
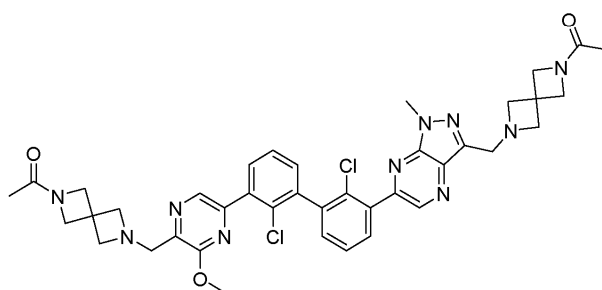
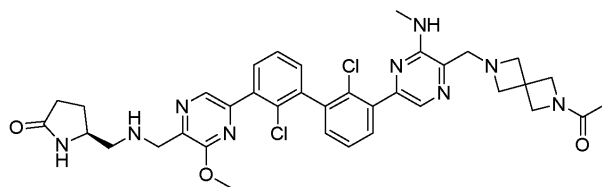
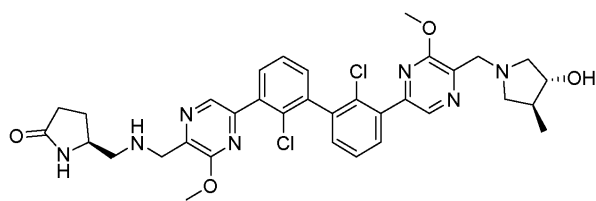
043283

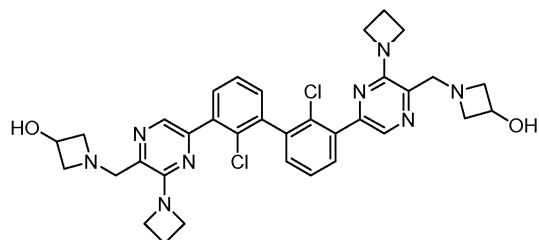
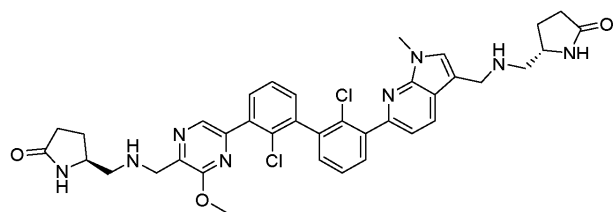
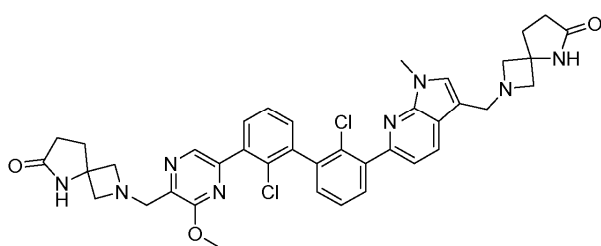
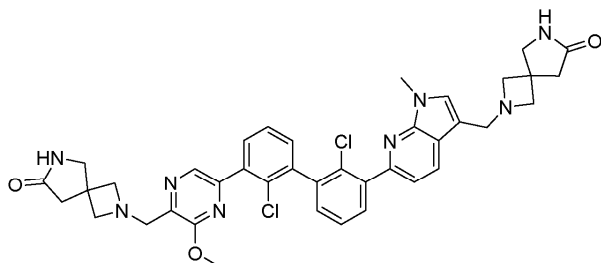
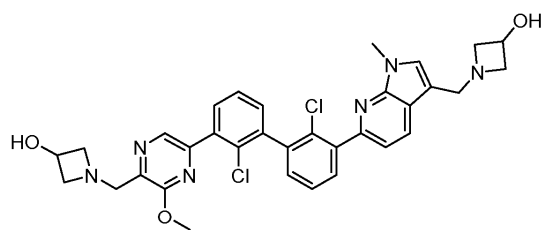


043283

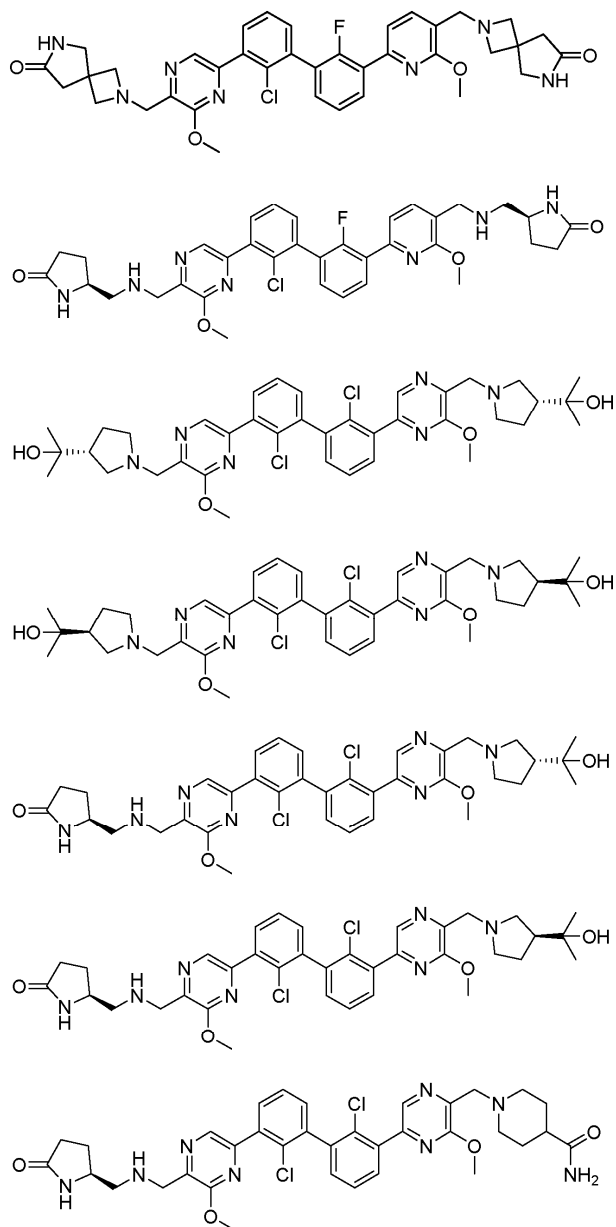


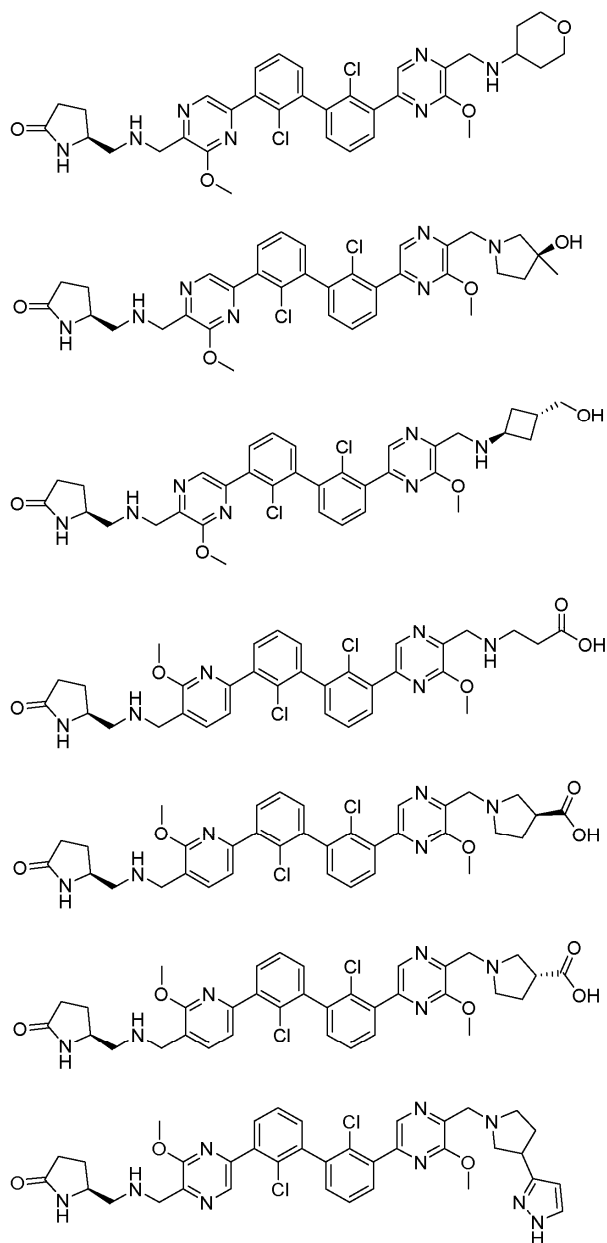
043283



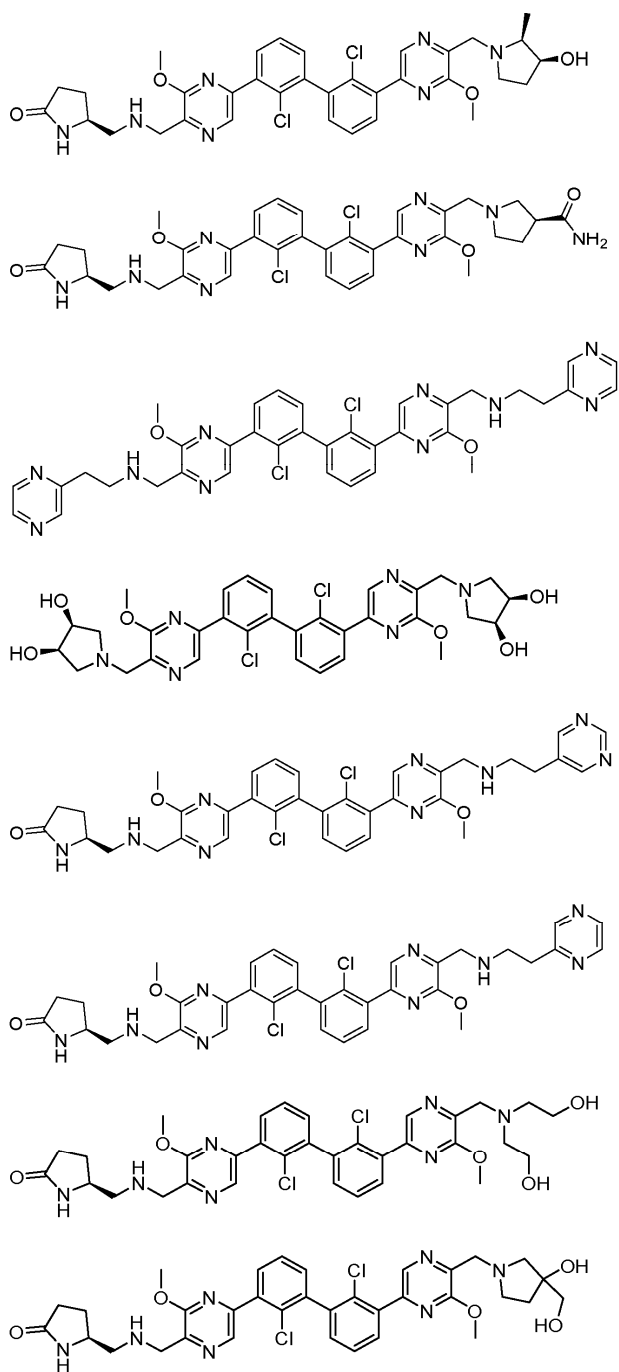


043283



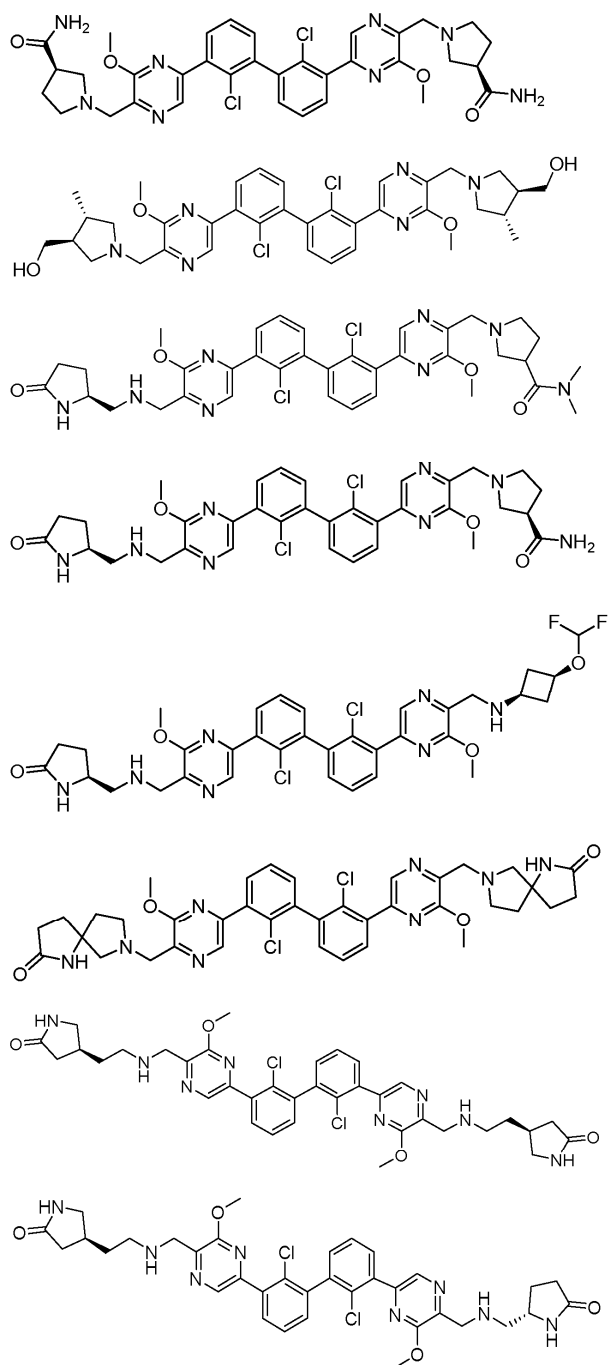


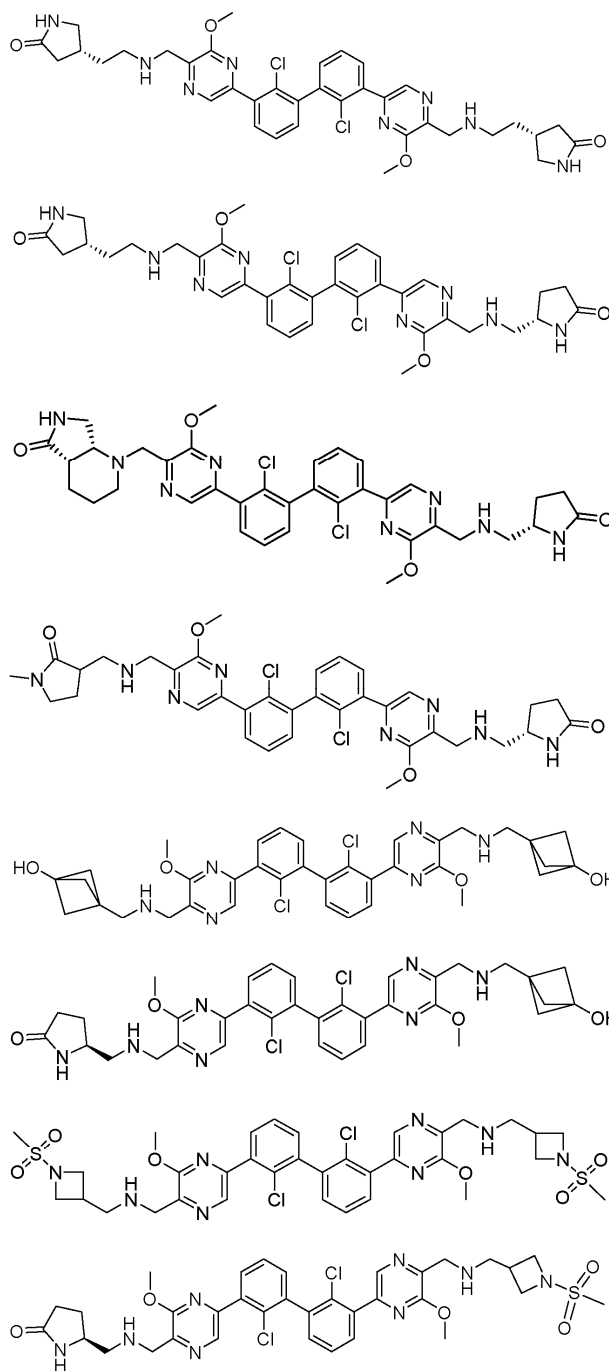
043283

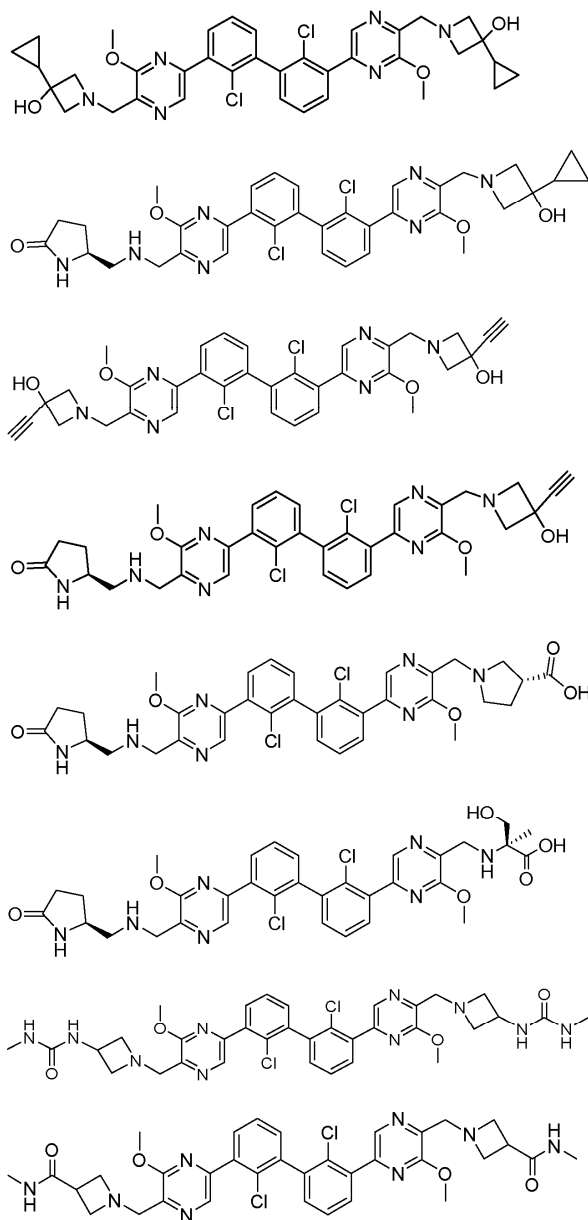


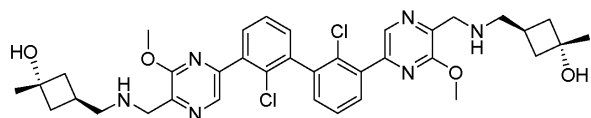
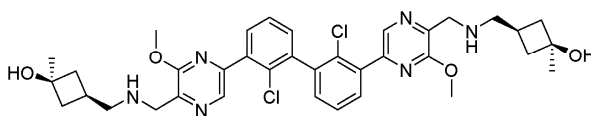
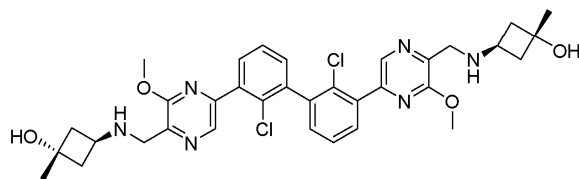
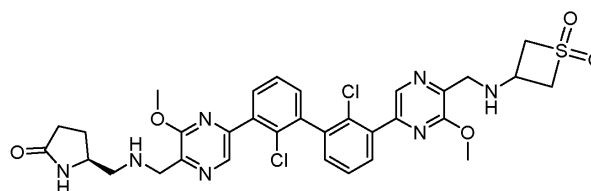
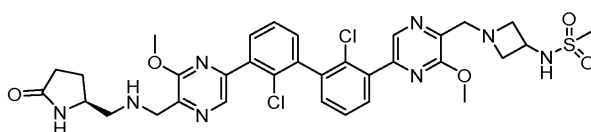
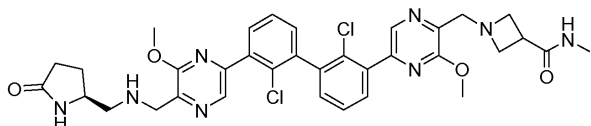
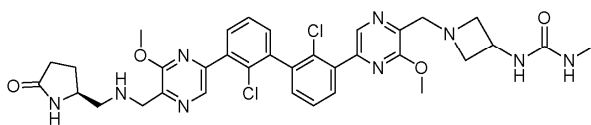
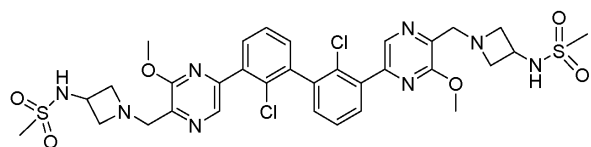
Chemical structures 1-10 are displayed, showing various substituted pyrazoles and pyridines. The structures are numbered 1 through 10.

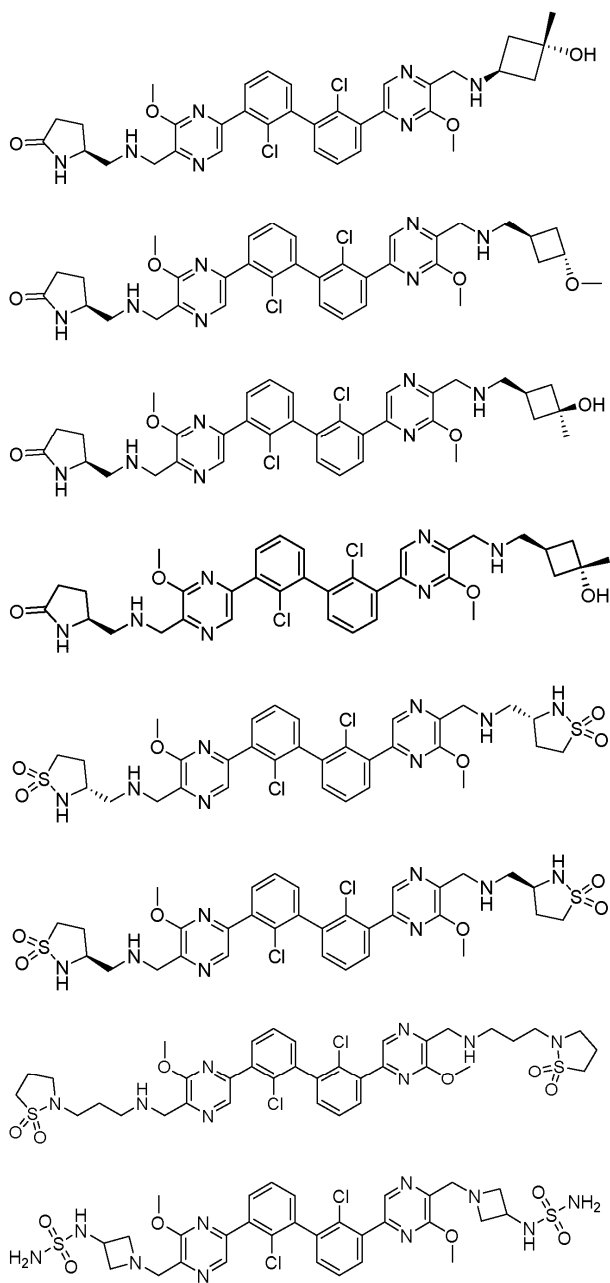
043283

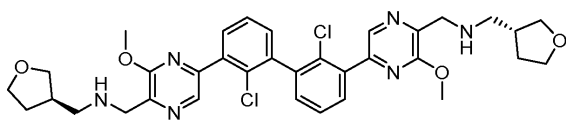
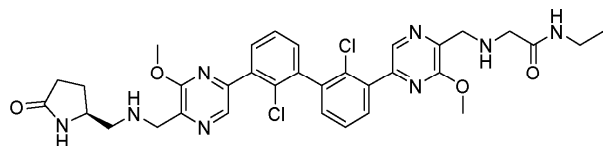
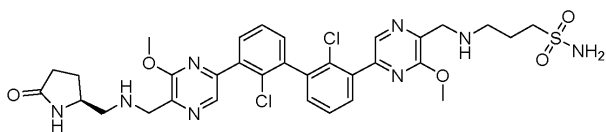
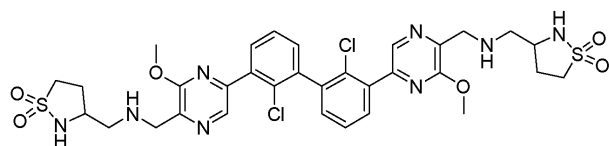
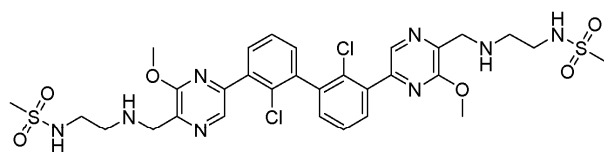
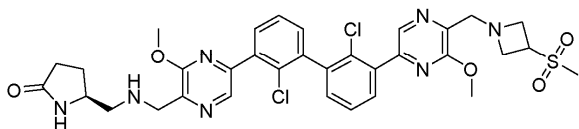
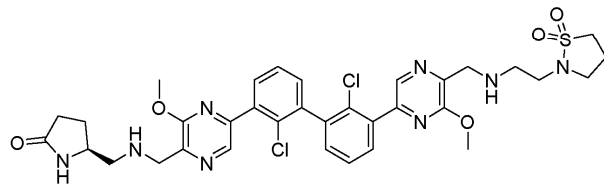
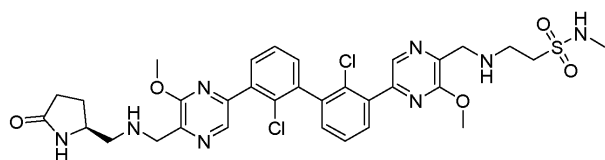


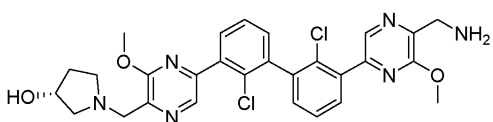
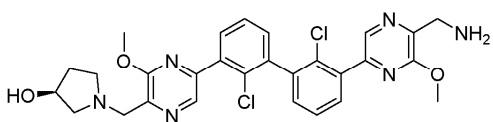
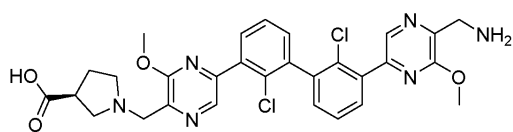
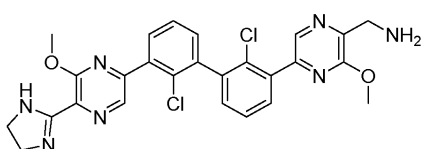
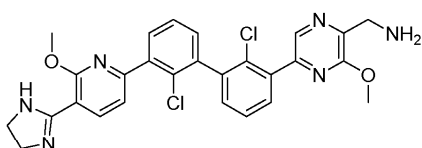
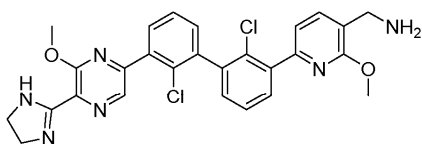
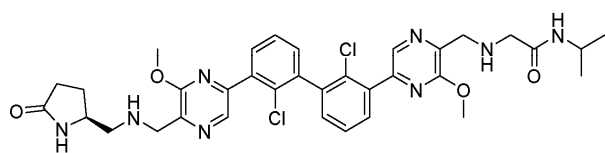
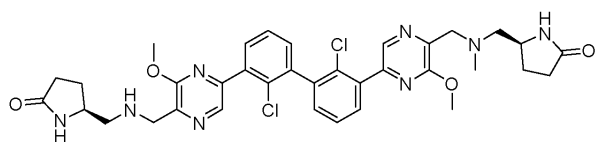


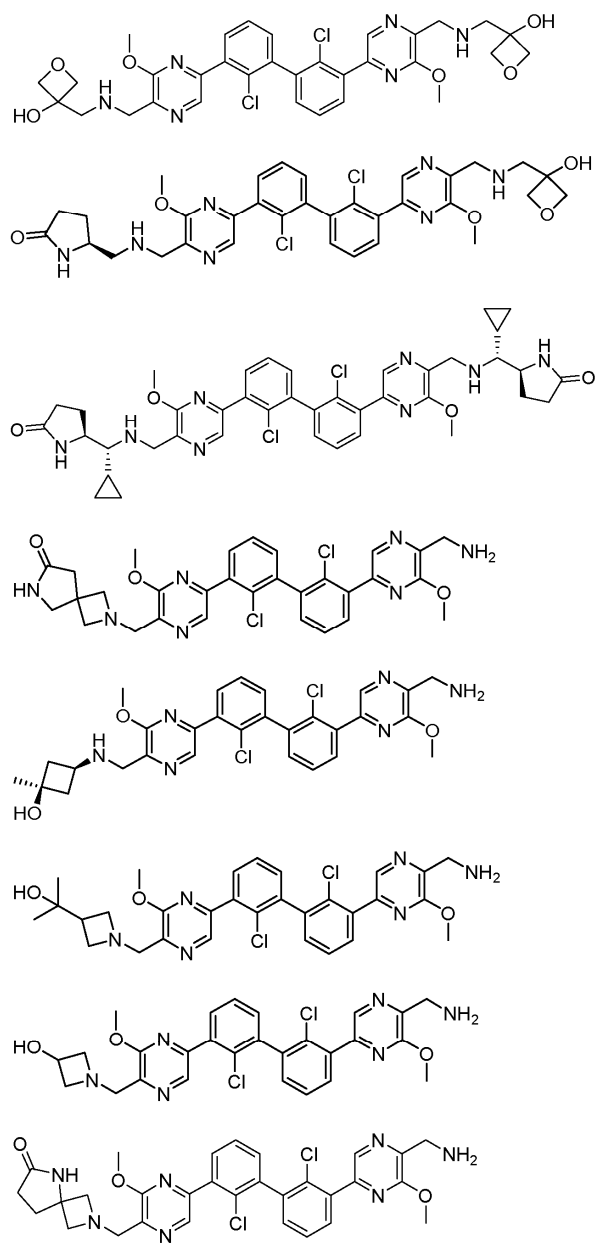


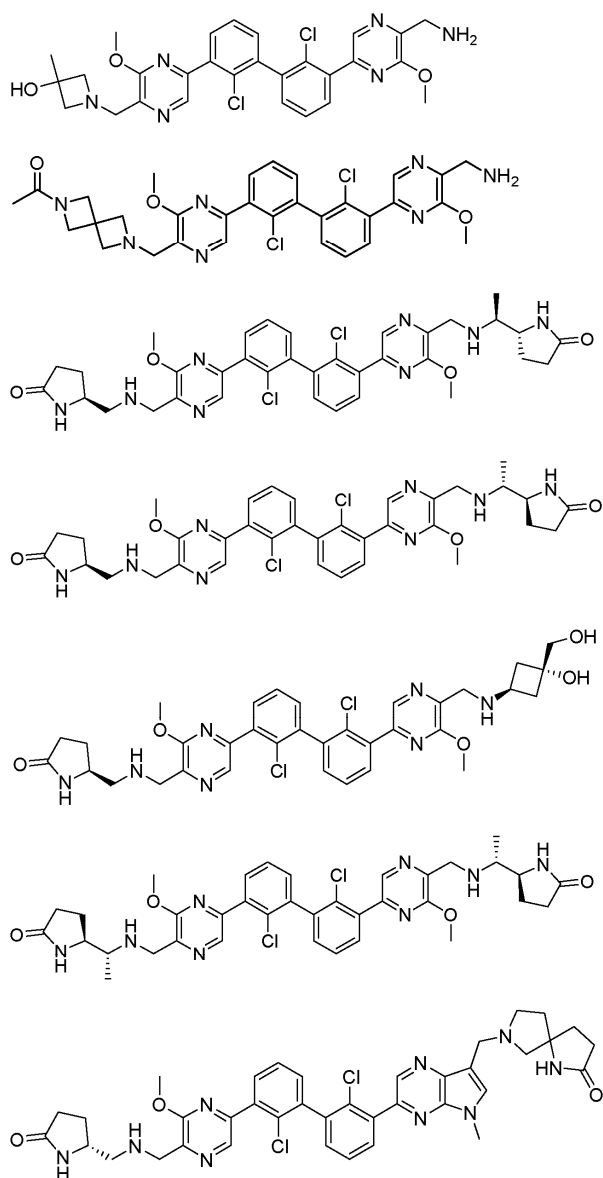




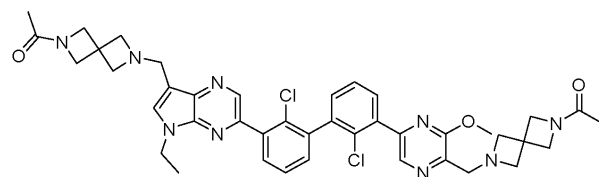
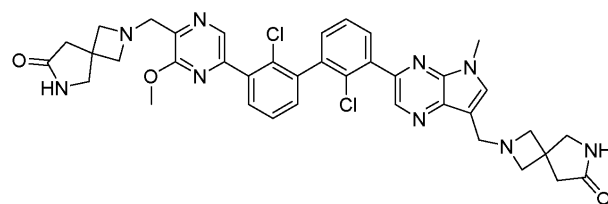
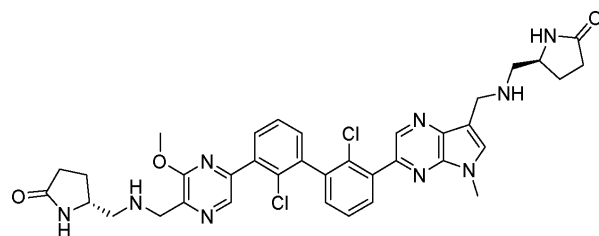
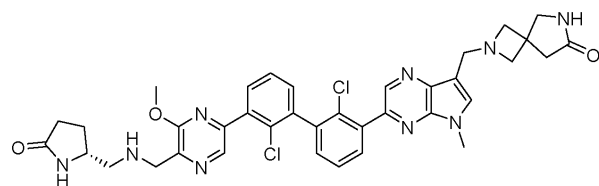
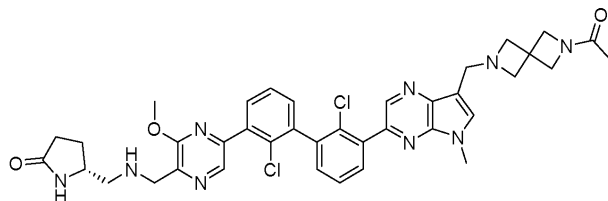
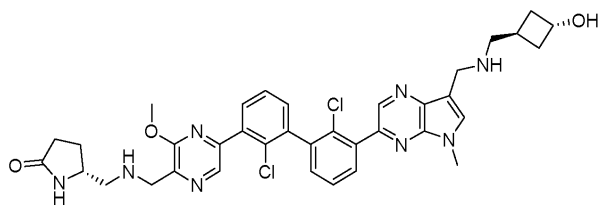


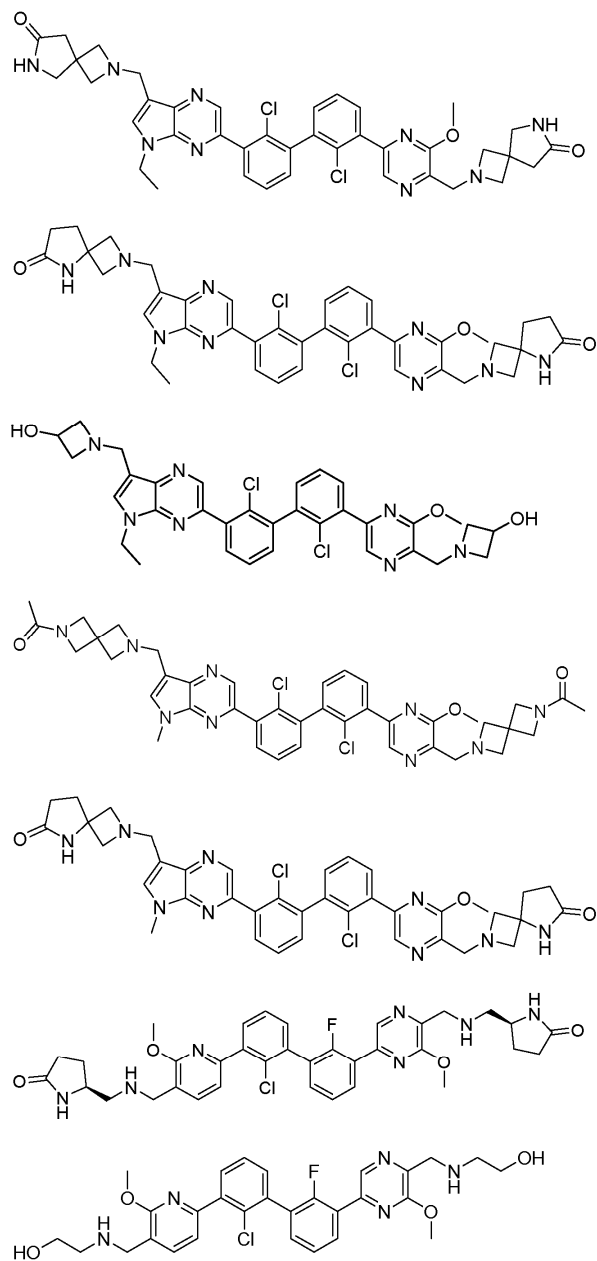


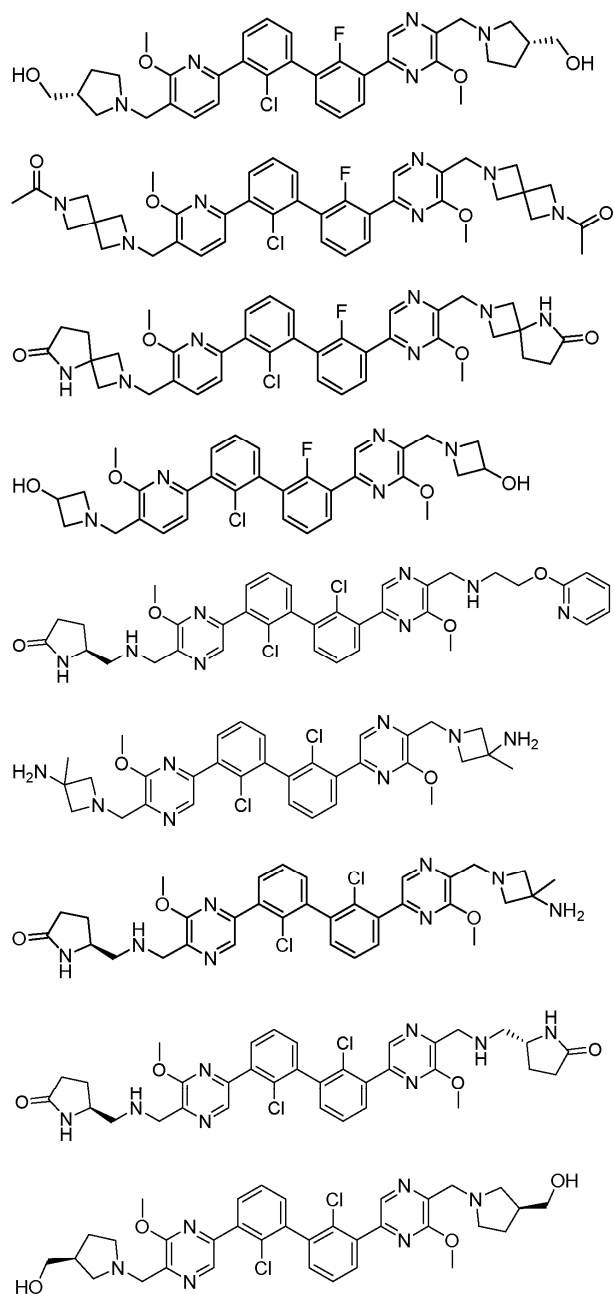


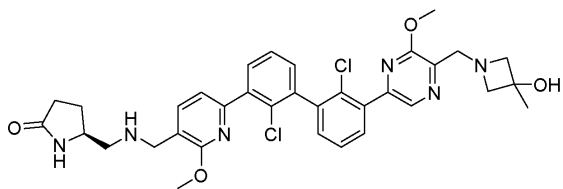
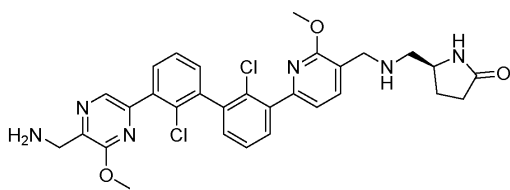
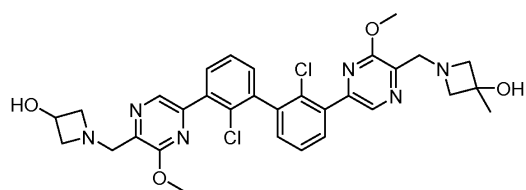
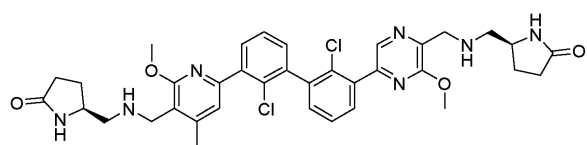
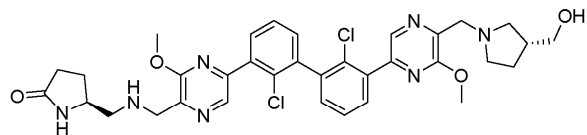
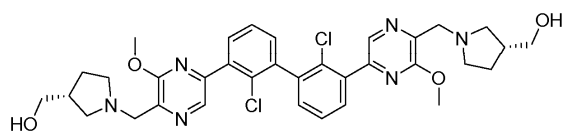
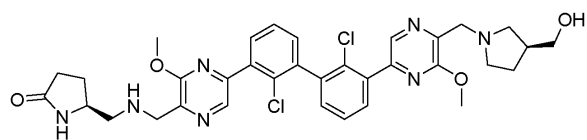


043283

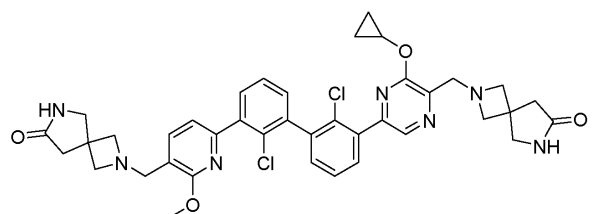
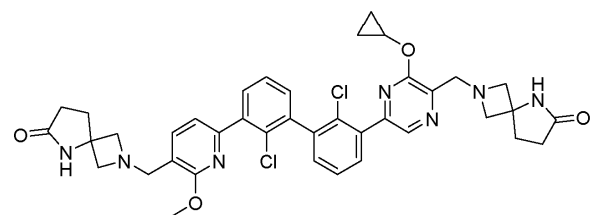
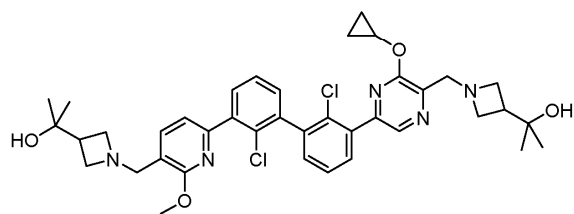
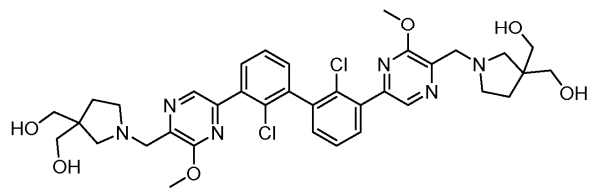
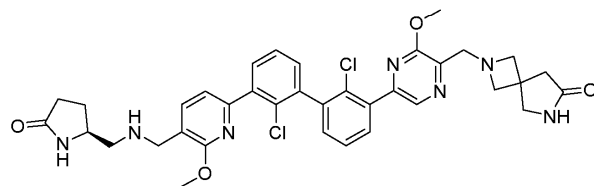
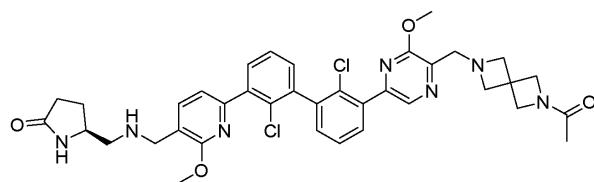




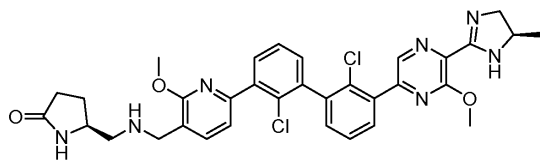
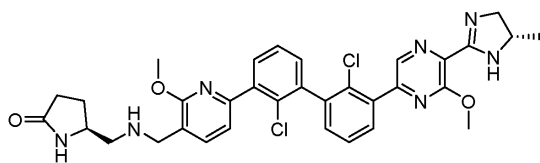
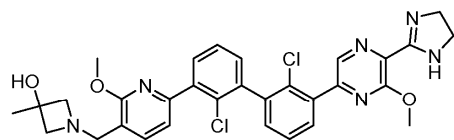
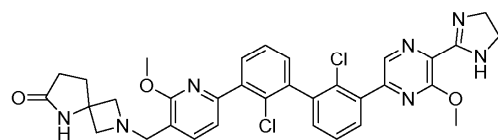
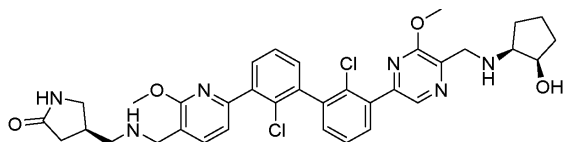
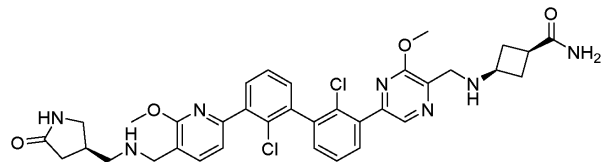
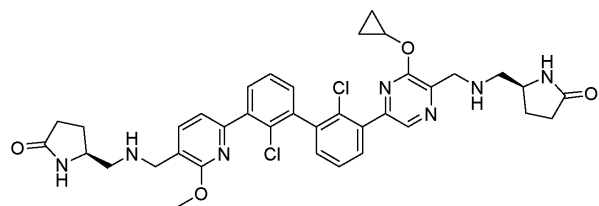




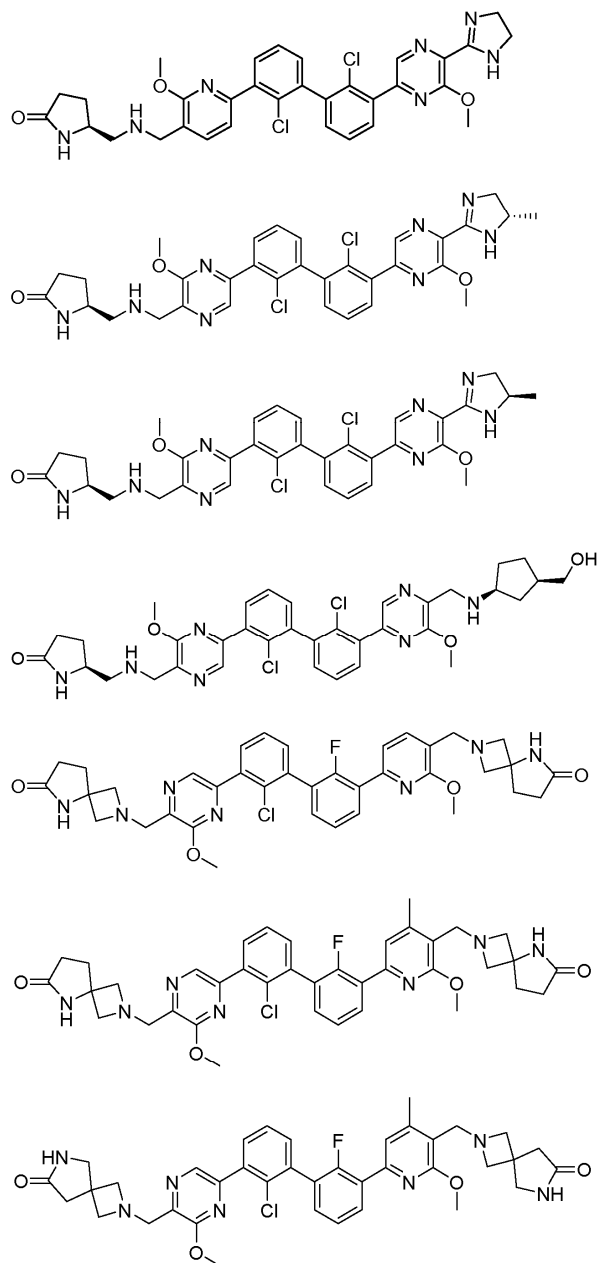
043283

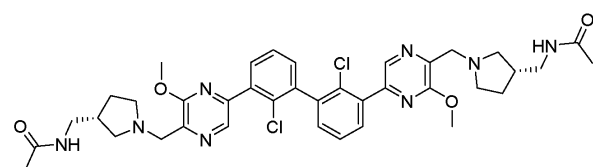
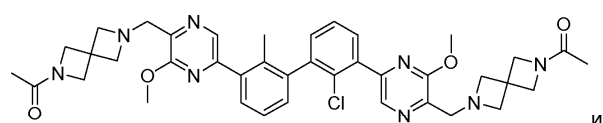
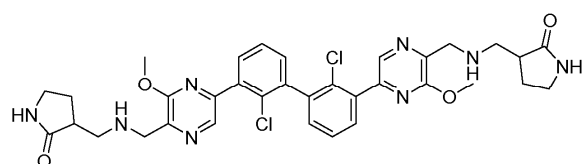
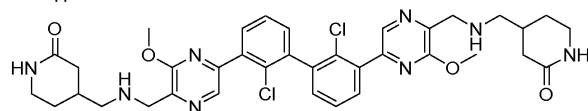
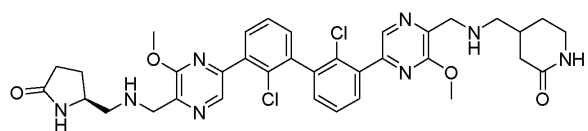
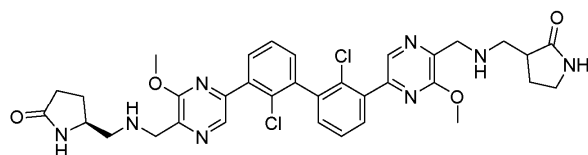
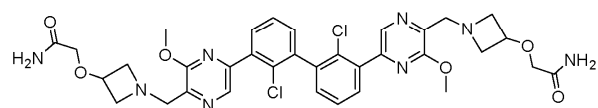
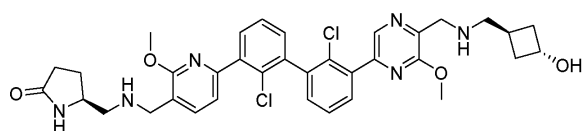
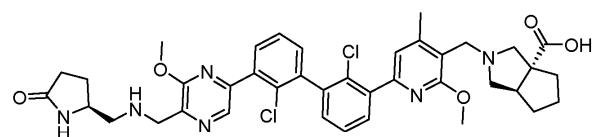
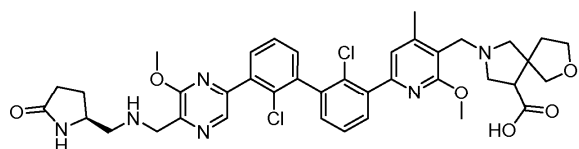
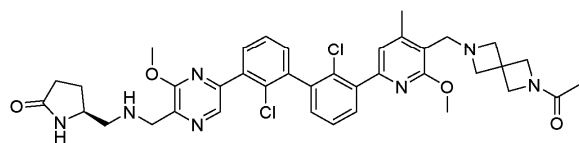
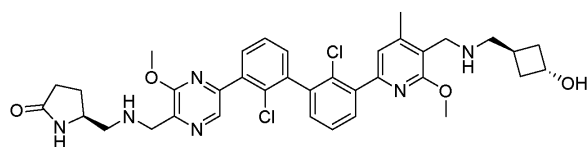


043283



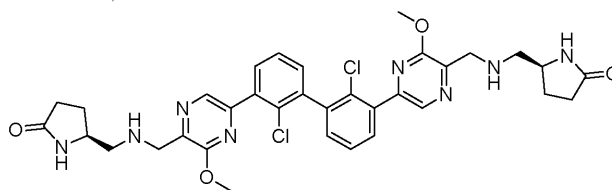
043283





или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение, представляющее собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

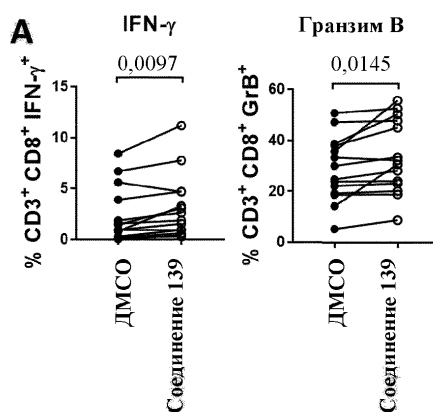
5. Фармацевтическая композиция для ингибирования PD-1, PD-L1 и/или взаимодействия PD-1/PD-L1, содержащая соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

6. Способ лечения рака, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемой соли.

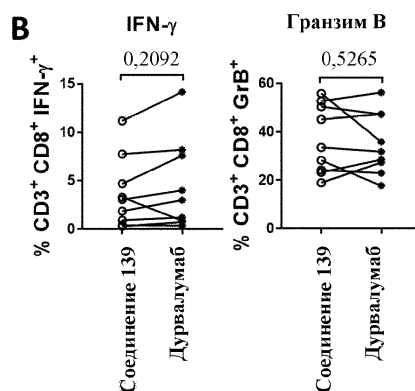
7. Способ по п.6, где рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак почки, почечноклеточный рак, рак легкого, рак яичника, рак шейки матки, рак желудка, рак пищевода, рак головы и шеи, меланому, нейроэндокринный рак, рак центральной нервной системы (ЦНС), рак головного мозга, рак костей, саркому мягких тканей, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого или рак толстой кишки.

8. Способ по п.6, где рак представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), миелодиспластический синдром (MDS), миелопролиферативное заболевание (MPD), хронический миелоидный лейкоз (CML), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (WM), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

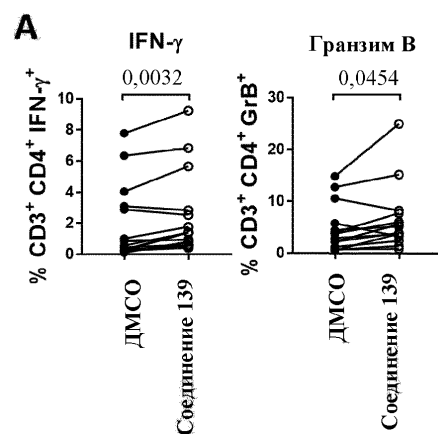
9. Применение соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака.



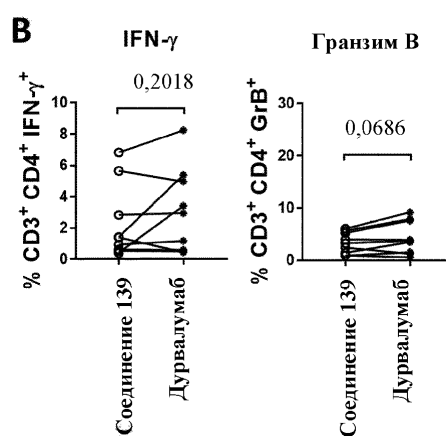
Фиг. 1А



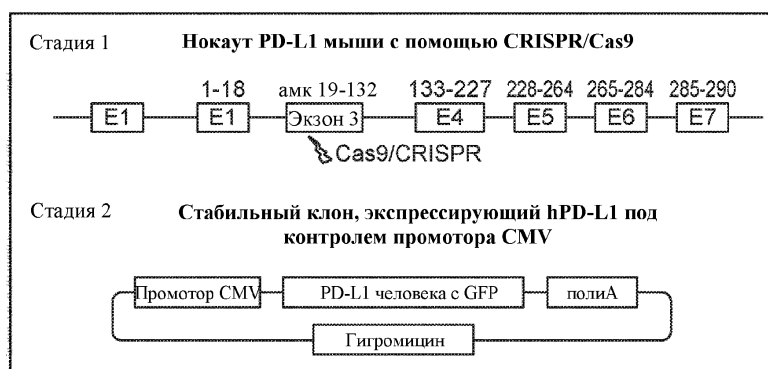
Фиг. 1В



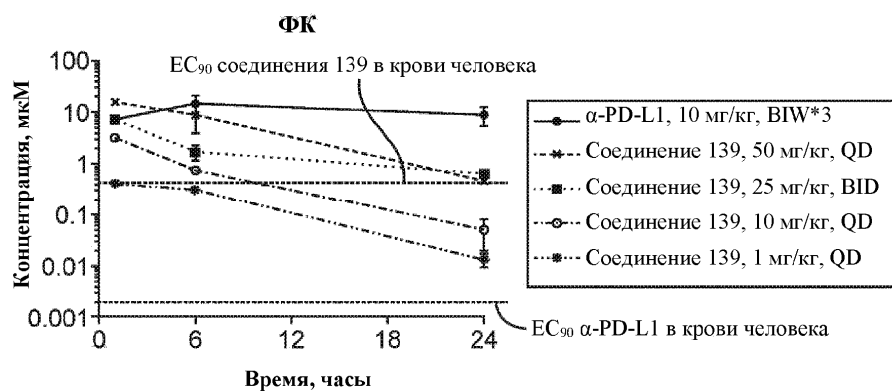
Фиг. 2А



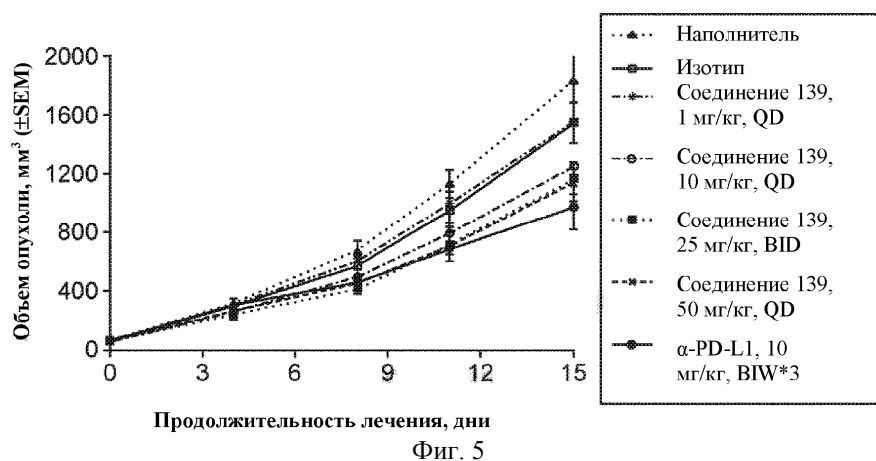
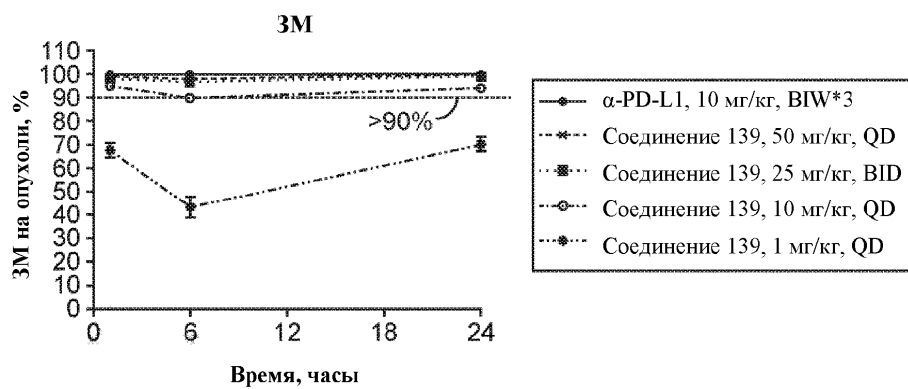
Фиг. 2В



Фиг. 3



Фиг. 4А



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2