



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **125223** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)**C07D 333/60** (2006.01)**C07D 409/12** (2006.01)**C07D 498/04** (2006.01)**A61K 31/381** (2006.01)**A61K 31/385** (2006.01)**A61K 31/424** (2006.01)

A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: **a 2019 04737**
(22) Дата подання заявки: **02.10.2017**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **03.02.2022**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/404,062**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **04.10.2016**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **27.08.2019, Бюл.№ 16**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **02.02.2022, Бюл.№ 5**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2017/054688, 02.10.2017**
(72) Винахідник(и):
Алتمان Майкл Д. (US),
Кеш Брендон Д. (US),
Чанг Вонсук (US),
К'юммінг Джаред Н. (US),
Хайдл Ендрю М. (US),
Хендерсон Тімоті Дж. (US),
Джуелл Джеймс П. (US),
Ларсен Меттью А. (US),
Лян Жуй (US),
Лім Чжонгвон (US),
Лу Мінь (US),
Отте Райан Д. (US),
Сіу Тоні (US),
Троттер Бенджамін Уеслі (US),
Тягараджан Спірам (US)

(73) Володілець (володільці):
МЕРК ШАРП І ДОУМ КОРП.,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New
Jersey 07065-0907, United States of America
(US)
(74) Представник:
Бреус Наталія Володимирівна, реєстр.
№167
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 4299769 A, 10.11.1981
PUSHPARATHINAM GOPINATH ET AL, "As many as six tandem reactions in one step! Unprecedented formation of highly functionalized benzothiophenes", CHEMICAL COMMUNICATIONS - CHEMCOM., (20090101), no. 46, doi:10.1039/b914424b, ISSN 1359-7345, page 7131, XP055425123 [X] 1,10 * scheme 1; page 7131; compound 7f *
M K BHATTACHARJEE ET AL, "SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC STEROIDS-III* AN UNSUCCESSFUL ATTEMPT AT THE SYNTHESIS OF B-NOR-6- THIAEQUILENIN THROUGH 3-CYANO-7-METHOXY4OXO-1,2,3,4-TETRAHYDRODIBENZOTHIOPHENE", TETRAHEDRON, (19600101), vol. 10, pages 215 - 222, XP055425187 [X] 1,10 * page 216; compound VI *
CAGNIANT, "Parsing Failed", BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS, FRANCE, (19520101), ISSN 0037-8968, page 336, XP009501564 [X] 1,10 * page 336; compound 1a * last paragraph of right column; page 336 *
WO 2012/068702 A1, 31.05.2012
US 4952571 A, 28.08.1990
WO 2015/077354 A1, 28.05.2015

UA 125223 C2

(54) СПОЛУКИ БЕНЗО[Ь]ТІОФЕНУ ЯК АГОНІСТИ STING

(57) Реферат:

Запропоновані сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') і їх фармацевтично прийнятні солі, де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, X¹, X² і X³ є такими, як визначено в даному документі, які можуть використовуватися як індуктори вироблення інтерферонів I типу, зокрема як активні агенти STING. Також запропоновані способи синтезу і використання сполук даного винаходу.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується сполук і їх похідних, які можуть використовуватися як агоністи STING (стимулятора генів інтерферонів), які активують сигнальний шлях STING. Даний винахід також стосується способів синтезу і застосування таких сполук.

5 Посилання на перелік послідовностей, представлений в електронному вигляді

Перелік послідовностей у даній заявці представлений в електронному вигляді через EFS-Web у вигляді переліку послідовностей у форматі ASCII, з іменем файлу "24170 SEQLIST-OCT2017", датою створення 24 серпня 2017 року і розміром 25 Кб. Цей перелік послідовностей, представлений через EFS-Web, є частиною опису і повністю включений у дану заявку за

10 допомогою посилання.

Рівень техніки винаходу

Імунна система еволюціонувала, щоб розпізнавати і нейтралізовувати загрози різного типу з метою підтримання гомеостазу хазяїна, і звичайно її підрозділяють на дві частини: адаптивну і уроджену. Адаптивна імунна система спеціалізується на розпізнаванні як чужорідних тих антигенів, які в природних умовах не експресуються в організмі хазяїна, і на генерації відповіді на антиген за допомогою координованих дій багатьох підгруп лейкоцитів. Відмітною ознакою адаптивної імунної відповіді є її здатність формувати "пам'ять" або тривалий імунітет до виявленого антигену. Хоча цей специфічний і тривалий ефект є критично важливим для здоров'я і виживання хазяїна, у випадку адаптивної імунної відповіді потрібен деякий час для створення повноцінної відповіді.

20 Уроджена імунна система компенсує цю тимчасову затримку і спеціалізується на швидкій реакції на різні ушкодження або сигнали небезпеки. Вона забезпечує першу лінію захисту проти бактерій, вірусів, паразитів і інших джерел інфекції, але також рішуче реагує на деякі сигнали небезпеки, пов'язані з ушкодженням клітини або тканини. Уроджена імунна система не має специфічності до антигенів, але реагує за допомогою множини різних ефекторних механізмів.

25 Опсонізація, фагоцитоз, активація системи комплементу і продукування розчинних біоактивних молекул, таких як цитокіни або хемокіни, являють собою механізми, задіяні в генерації відповіді вродженою імунною системою. Відповідаючи на ці вищеописані молекулярні патерни, асоційовані з ушкодженням (DAMP), або молекулярні патерни, асоційовані з патогенами (PAMP), уроджена імунна система здатна забезпечувати загальний захист хазяїна проти широкого спектра джерел небезпеки.

Незв'язані цитозольні ДНК і РНК входять до числа цих PAMP і DAMP. Нещодавно було продемонстровано, що основним сенсором цитозольної ДНК є cGAS (циклічна GMP-AMP синтаза). При розпізнаванні цитозольної ДНК cGAS каталізує утворення циклічного динуклеотиду 2'3'-cGAMP, атипового вторинного месенджера, який утворює міцний зв'язок з ER-трансмембранним адапторним білком STING. cGAMP-зв'язаний STING піддається конформаційній зміні і переміщується в перинуклеарний компартмент, де індукує активацію критично важливих факторів транскрипції IRF-3 і NF-κB. Це приводить до сильної індукції інترفеронів I типу і вироблення прозапальних цитокінів, таких як IL-6, TNF-α і IFN-γ.

40 Важливість інтерферонів I типу і прозапальних цитокінів у різних клітинах імунної системи дуже добре вивчена. Зокрема, ці молекули суттєво підсилюють активацію Т-клітин шляхом підвищення здатності дендритних клітин і макрофагів поглинати, процесувати, презентувати і крос-презентувати антигени Т-клітинам. Здатність цих антигенпрезентуючих клітин стимулювати Т-клітини підсилюється за рахунок активації критично важливих костимулюючих молекул, таких як CD80 або CD86. Нарешті, інтерферони I типу можуть швидко задіяти свої когнатні рецептори і запустити активацію інтерферончутливих генів, які можуть значною мірою сприяти активації клітин адаптивної імунної системи.

45 З терапевтичної точки зору, показано, що інтерферони I типу мають протівірусну активність, безпосередньо інгібуючи реплікацію вірусу гепатиту В і вірусу гепатиту С людини і стимулюючи імунну відповідь на інфіковані вірусом клітини. Сполуки, які можуть індукувати вироблення інтерферонів I типу, використовуються у вакцинах, де вони діють як ад'юванти, підсилюючи специфічні імунні відповіді на антигени і мінімізуючи побічні ефекти за рахунок зменшення дози і розширення імунної відповіді.

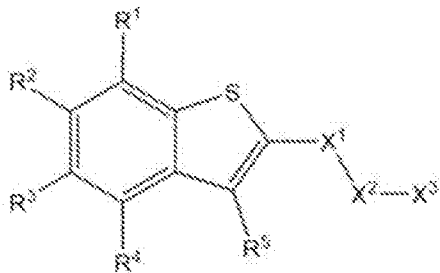
50 На доповнення до цього, інтерферони і сполуки, які можуть індукувати вироблення інтерферонів, потенційно придатні для лікування раку у людини. Такі молекули потенційно придатні як протиракові агенти, що діють множиною різних способів. Інтерферони можуть прямо інгібувати проліферацію пухлинних клітин у людини і можуть мати синергічний ефект з різними схваленими хімотерапевтичними агентами. Інтерферони I типу можуть значною мірою підсилювати протипухлинні імунні відповіді, індукуючи активацію клітин як адаптивної, так і

вродженої імунних систем. Нарешті, можна пригнічувати інвазивність пухлини за допомогою інтерферонів шляхом модуляції експресії ферменту, пов'язаної з ремоделюванням тканин.

Беручи до уваги потенціал інтерферонів I типу і сполук, індукуючих інтерферони I типу, як протівірусних і протиракових агентів, існує потреба в нових агентах, які здатні індукувати ефективне вироблення інтерферонів I типу. Зі збільшенням обсягу даних, які демонструють, що сенсорний шлях cGAS-STING цитозольної ДНК має значну здатність індукувати інтерферони I типу, розробка агентів, активуючих STING, швидко займає важливе місце в сучасній протипухлинній терапії.

Суть винаходу

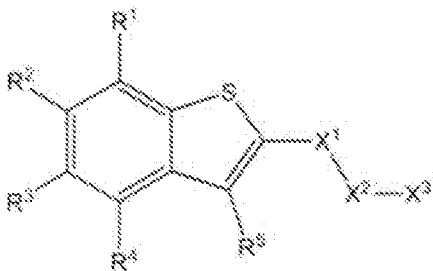
Даний винахід стосується нових сполук загальної формули (Ia). Зокрема, даний винахід стосується сполук, що мають загальну структурну формулу (Ia):



, (Ia)

або їх фармацевтично прийнятних солей, описаних у даній заявці. Варіанти здійснення винаходу включають сполуки загальної формули (Ia) і їх фармацевтично прийнятні солі, а також синтез і виділення сполук загальної формули (Ia) і їх фармацевтично прийнятних солей. Також описані застосування сполук загальної формули (Ia).

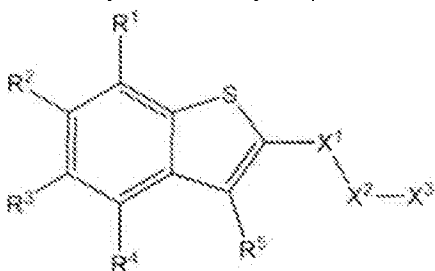
Даний винахід також стосується нових сполук загальної формули (Ia'). Зокрема, даний винахід стосується сполук, що мають загальну структурну формулу (Ia'):



, (Ia')

або їх фармацевтично прийнятних солей, описаних у даній заявці. Варіанти здійснення винаходу включають сполуки загальної формули (Ia') і їх фармацевтично прийнятні солі, а також синтез і виділення сполук загальної формули (Ia') і їх фармацевтично прийнятних солей. Також описані застосування сполук загальної формули (Ia').

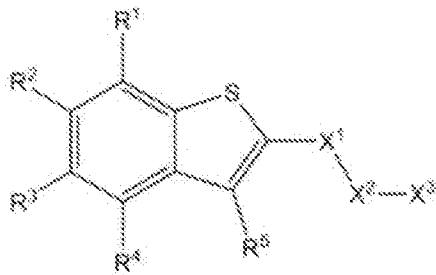
Даний винахід також стосується нових сполук загальної формули (Ib). Зокрема, даний винахід стосується сполук, що мають загальну структурну формулу (Ib):



, (Ib)

або їх фармацевтично прийнятних солей, описаних у даній заявці. Варіанти здійснення винаходу включають сполуки загальної формули (Ib) і їх фармацевтично прийнятні солі, а також синтез і виділення сполук загальної формули (Ib) і їх фармацевтично прийнятних солей. Також описані застосування сполук загальної формули (Ib).

Даний винахід також стосується нових сполук загальної формули (Ib'). Зокрема, даний винахід стосується сполук, що мають загальну структурну формулу (Ib'):

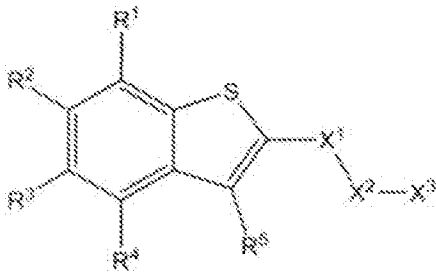


, (Ib')

або їх фармацевтично прийнятних солей, описаних у даній заявці. Варіанти здійснення винаходу включають сполуки загальної формули (Ib') і їх фармацевтично прийнятні солі, а також синтез і виділення сполук загальної формули (Ib') і їх фармацевтично прийнятних солей.

5 Також описані застосування сполук загальної формули (Ib').

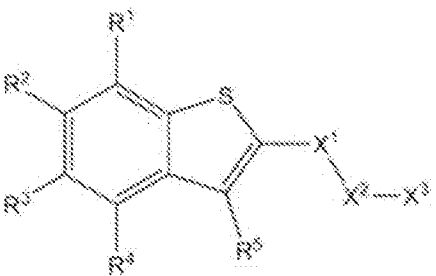
На доповнення до цього, даний винахід стосується застосувань сполук загальної формули (I)



(I)

або їх фармацевтично прийнятних солей, описаних у даній заявці.

10 На доповнення до цього, даний винахід стосується застосувань сполук загальної формули (I')



(I')

або їх фармацевтично прийнятних солей, описаних у даній заявці.

15 Інші варіанти здійснення, аспекти і ознаки даного винаходу додатково описані або стануть очевидними з наведеного нижче опису, прикладів і прикладеної формули винаходу.

Докладний опис винаходу

Даний винахід включає сполуки загальної формули (Ia) і їх фармацевтично прийнятні солі. Ці сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі можуть використовуватися як агенти для індукування імунних відповідей, для індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I

20 типу I/або для лікування порушення клітинної проліферації.

Даний винахід включає сполуки загальної формули (Ia') і їх фармацевтично прийнятні солі. Ці сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі можуть використовуватися як агенти для індукування імунних відповідей, для індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I

25 типу I/або для лікування порушення клітинної проліферації. Даний винахід також включає сполуки загальної формули (Ib) і їх фармацевтично прийнятні солі. Ці сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі можуть використовуватися як агенти для індукування імунних відповідей, для індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I

30 типу I/або для лікування порушення клітинної проліферації. Даний винахід також включає сполуки загальної формули (Ib') і їх фармацевтично прийнятні солі. Ці сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі можуть використовуватися як агенти для індукування імунних відповідей, для індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I

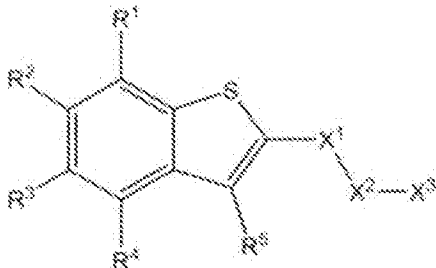
На доповнення до цього, даний винахід включає застосування сполук загальної формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей. Сполуки загальної формули (I) можуть

використовуватися як агенти для індукування імунних відповідей, для індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу і/або для лікування порушення клітинної проліферації.

На доповнення до цього, даний винахід включає застосування сполук загальної формули (I') і їх фармацевтично прийнятих солей. Сполуки загальної формули (I') можуть

5 використовуватися як агенти для індукування імунних відповідей, для індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу і/або для лікування порушення клітинної проліферації.

Перший варіант здійснення стосується сполук загальної формули (Ia)



(Ia)

або їх фармацевтично прийнятих солей, де R¹ вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, COOR⁶ і C(O)N(R⁶)₂; R² вибраний з групи, що складається з галогену, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SO₂R⁶, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-галогеналкенілу, C₂-C₆-алкенілу, заміщеного OR⁶, C₂-C₆-алкінілу, C₂-C₆-галогеналкінілу, C₂-C₆-алкінілу, заміщеного OR, C₃-C₆-циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S і N(R⁶); R³ вибраний з групи, що складається з галогену, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SO₂R⁶, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-галогеналкенілу, C₂-C₆-алкенілу, заміщеного OR⁶, C₂-C₆-алкінілу, C₂-C₆-галогеналкінілу, C₂-C₆-алкінілу, заміщеного OR⁶, C₃-C₆-циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що

включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S і N(R⁶); R⁴ вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, COOR⁶ і C(O)N(R⁶)₂; R⁵ вибраний з H, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, COOR⁶ і C(O)N(R⁶)₂; кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з H, C₁-C₆-алкілу і C₁-C₆-галогеналкілу; X¹ являє собою C(O); X² являє собою (C(R⁸))₂⁽¹⁻³⁾; кожний R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, C₁-C₆-алкілу, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, C₁-C₆-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, і C₁-C₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂; необов'язково 2 R⁸ можуть бути взяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця; необов'язково 2 R можуть бути взяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного спіроциклу; X³ вибраний з групи, що складається з COOR⁶, C(OSR⁶), C(S)OR⁶, SO₂R⁶ і C(O)N(R⁹)₂; і кожний R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з H, COOR⁶ і SO₂R⁶; при цьому, коли X¹-X²-X³ являє собою X¹-CHR⁸-X³ або X¹-CHR⁸CH₂-X³, щонайменше один з R² і R³ не вибирають з групи, що складається з галогену, OR⁶, C₁-C₆-алкілу і C₁-C₆-галогеналкілу.

У першому аспекті першого варіанта здійснення R¹ вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, COOR⁶ і C(O)N(R⁶)₂. У випадках даного аспекту R¹ вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C₁-C₃-алкілу і C₁-C₃-галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту R¹ вибраний з групи, що складається з H і F. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення.

У другому аспекті першого варіанта здійснення R² вибраний з групи, що складається з галогену, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SO₂R⁶, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-галогеналкенілу, C₂-C₆-алкенілу, заміщеного OR⁶, C₂-C₆-алкінілу, C₂-C₆-галогеналкінілу, C₂-C₆-алкінілу, заміщеного OR⁶, C₃-C₆-циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S і N(R⁶). У випадках даного аспекту R² вибраний з групи, що складається з галогену, C₁-C₃-алкілу, C₁-C₃-галогеналкілу, OC₁-C₃-алкілу, C₂-C₃-алкенілу і N(R⁶)₂. В окремих випадках даного аспекту R² вибраний з групи, що складається з Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃ і N(R⁶)₂. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення або описаного вище першого аспекту.

У третьому аспекті першого варіанта здійснення R^3 вибраний з групи, що складається з галогену, CN , OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6 , C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -галогеналкенілу, C_2-C_6 -алкенілу, заміщеного OR^6 , C_2-C_6 -алкінілу, C_2-C_6 -галогеналкінілу, C_2-C_6 -алкінілу, заміщеного OR^6 , C_3-C_6 -циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O , S і $N(R^6)$. У випадках даного аспекту R^3 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -галогеналкілу, OC_1-C_3 -алкілу, C_2-C_3 -алкенілу і $N(R^6)_2$. В окремих випадках даного аспекту R^3 вибраний з групи, що складається з Br , Cl , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH=CH_2$, OCH_3 і $N(R^6)_2$. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по другий.

У четвертому аспекті першого варіанта здійснення R^4 вибраний з групи, що складається з H , галогену, OR^6 , $N(R^6)_2$, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_1-C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$, $COOR^6$ і $C(O)N(R^6)_2$. У випадках даного аспекту R^4 вибраний з групи, що складається з H , F , Cl , C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту R^4 вибраний з групи, що складається з H і F . У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по третій.

У п'ятому аспекті першого варіанта здійснення R^5 вибраний з групи, що складається з H , галогену, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN , C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , $COOR^6$ і $C(O)N(R^6)_2$. У випадках даного аспекту R^5 вибраний з групи, що складається з H , F , Cl , C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту R^5 являє собою H . У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по четвертий.

У шостому аспекті першого варіанта здійснення кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H , C_1-C_6 -алкілу і C_1-C_6 -галогеналкілу. У випадках даного аспекту кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H , C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H і CH_3 . У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по п'ятий.

У сьомому аспекті першого варіанта здійснення X^3 вибраний з групи, що складається з $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$, SO_2R^6 , $C(O)N(R^9)_2$. У випадках даного аспекту X^3 вибраний з групи, що складається з $COOR^6$, SO_2R^6 і $C(O)N(R^9)_2$. В окремих випадках даного аспекту X^3 являє собою $COOR^6$. У ще більш окремих випадках даного аспекту X^3 являє собою $COOH$. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по шостий.

У восьмому аспекті першого варіанта здійснення кожний R^9 незалежно вибраний з групи, що складається з H , $COOR^6$ і SO_2R^6 . У випадках даного аспекту кожний R незалежно являє собою H . У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по сьомий.

У дев'ятому аспекті першого варіанта здійснення X^2 являє собою $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$, де кожний R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з H , галогену, C_1-C_6 -алкілу, CN , OR^6 , $N(R^6)_2$, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , і C_1-C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$; необов'язково 2 R^8 можуть бути взяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця; необов'язково 2 R можуть бути взяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного спіроциклу. У першому випадку даного аспекту X^2 являє собою CH_2CHR^8 , де R^8 вибраний з групи, що складається з H , C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -алкілу, заміщеного OH , C_1-C_3 -алкілу, заміщеного OC_3-C_3 -алкілом, і C_3-C_6 -циклоалкілу. У окремих реалізаціях даного першого випадку X^2 являє собою CH_2CHR^8 , де R^8 вибраний з групи, що складається з H , CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3 і циклопропілу. У другому випадку даного аспекту X^2 являє собою CHR^8CHR^8 , де R^8 вибраний з групи, що складається з H , C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -алкілу, заміщеного OH , C_1-C_3 -алкілу, заміщеного OC_1-C_3 -алкілом, і C_3-C_6 -циклоалкілу, і необов'язково 2 R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця. У окремих реалізаціях даного другого випадку X^2 являє собою CHR^8CHR^8 , де R^8 вибраний з групи, що складається з H і C_1-C_3 -алкілу, і необов'язково 2 R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця. У третьому випадку даного аспекту X^2 являє собою $CH_2C(R^8)_2$, де R^8 вибраний з групи, що складається з H , C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -алкілу, заміщеного OH , C_1-C_3 -алкілу, заміщеного OC_1-C_3 -алкілом, і C_3-C_6 -циклоалкілу, і необов'язково 2

R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного спіроциклу. У окремих реалізаціях даного третього випадку X^2 являє собою $CH_2C(R^8)_2$, де R^8 вибраний з групи, що складається з H і C_1 - C_3 -алкілу, і необов'язково 2 R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного спіроциклу. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по восьмий.

У десятому аспекті першого варіанта здійснення R^1 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; R^2 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -галогеналкілу, OC_1 - C_3 -алкілу, C_2 - C_3 -алкенілу і $N(R^6)_2$; R^3 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -галогеналкілу, OC_1 - C_3 -алкілу, C_2 - C_3 -алкенілу і $N(R^6)_2$; R^4 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, OR^6 , C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; X^2 являє собою CH_2CHR^8 ; кожний R^8 вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -алкілу, заміщеного OH, C_1 - C_3 -алкілу, заміщеного OC_1 - C_3 -алкілом, і C_3 - C_6 -циклоалкілу; і X^3 вибраний з групи, що складається з $COOR^6$, SO_2R^6 і $C(O)N(R^9)_2$; при цьому X^1 - X^2 - X^3 вибраний з групи, що складається з $C(O)-CH_2CHR^8-COOR^6$, $C(O)-CH_2CHR^8-SO_2R^6$ і $C(O)-CH_2CHR^8-C(O)N(R^9)_2$. У випадках даного аспекту R^1 вибраний з групи, що складається з H і F; R^2 вибраний з групи, що складається з Br, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH=CH_2$, OCH_3 і $N(R^6)_2$; R^3 вибраний з групи, що складається з Br, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH=CH_2$, OCH_3 і $N(R^6)_2$; R^4 вибраний з групи, що складається з H і F; R^5 являє собою H; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H і CH_3 ; X^2 являє собою CH_2CHR^8 ; R^8 вибраний з групи, що складається з H, CH_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3 і циклопропілу; і X^3 являє собою $COOH$; при цьому X^1 - X^2 - X^3 являє собою $C(O)-CH_2CHR^8-COOH$. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення.

В одинадцятому аспекті першого варіанта здійснення R^1 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; R^2 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -галогеналкілу, OC_1 - C_3 -алкілу, C_2 - C_3 -алкенілу і $N(R^6)_2$; R^3 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -галогеналкілу, OC_1 - C_3 -алкілу, C_2 - C_3 -алкенілу і $N(R^6)_2$; R^4 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, OR^6 , C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; X^2 являє собою CHR^8CHR^8 ; кожний R^8 вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -алкілу, заміщеного OH, C_1 - C_3 -алкілу, заміщеного OC_1 - C_3 -алкілом, і C_3 - C_6 -циклоалкілу, і де необов'язково 2 R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця; і X^3 вибраний з групи, що складається з $COOR^6$, SO_2R^6 і $C(O)N(R^9)_2$; при цьому X^1 - X^2 - X^3 вибраний з групи, що складається з $C(O)-CHR^8CHR^8-COOR^6$, $C(O)-CHR^8CHR^8-SO_2R^6$ і $C(O)-CHR^8CHR^8-C(O)N(R^9)_2$. У випадках даного аспекту R^1 вибраний з групи, що складається з H і F; R^2 вибраний з групи, що складається з Br, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH=CH_2$, OCH_3 і $N(R^6)_2$; R^3 вибраний з групи, що складається з Br, Cl, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH=CH_2$, OCH_3 і $N(R^6)_2$; R^4 вибраний з групи, що складається з H і F; R^5 являє собою H; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H і CH_3 ; X^2 являє собою CHR^8CHR^8 ; кожний R^8 вибраний з групи, що складається з H і C_1 - C_3 -алкілу, і де необов'язково 2 R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця; і X^3 являє собою $COOH$; при цьому X^1 - X^2 - X^3 являє собою $C(O)-CHR^8CHR^8-COOH$. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення.

У дванадцятому аспекті першого варіанта здійснення R^1 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; R^2 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -галогеналкілу, OC_1 - C_3 -алкілу, C_2 - C_3 -алкенілу і $N(R^6)_2$; R^3 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -галогеналкілу, OC_1 - C_3 -алкілу, C_2 - C_3 -алкенілу і $N(R^6)_2$; R^4 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, OR^6 , C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; X^2 являє собою $CH_2C(R^8)_2$; кожний R^8 вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -алкілу, заміщеного OH, C_1 - C_3 -алкілу, заміщеного OC_1 - C_3 -алкілом, і C_3 - C_6 -циклоалкілу, і де необов'язково 2 R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного спіроциклу; і X^3 вибраний з групи, що складається з $COOR^6$, SO_2R^6 і $C(O)N(R^9)_2$; при цьому X^1 - X^2 - X^3 вибраний з групи, що складається з $C(O)-CH_2C(R^8)_2-COOR^6$, $C(O)-CH_2C(R^8)_2-SO_2R^6$ і $C(O)-CH_2C(R^8)_2-C(O)N(R^9)_2$. У випадках даного аспекту R^1 вибраний з групи, що

складається з Н і F; R² вибраний з групи, що складається з Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃ і N(R⁶)₂; R³ вибраний з групи, що складається з Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃ і N(R⁶)₂; R⁴ вибраний з групи, що складається з Н і F; R⁵ являє собою Н; кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з Н і CH₃; X² являє собою CH₂C(R⁸)₂; кожний R⁸ вибраний з групи, що складається з Н і C₁-C₃-алкілу, і де необов'язково 2 R⁸ узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного спіроциклу; і X³ являє собою COOH; при цьому X¹-X²-X³ являє собою C(O)-CH₂C(R⁸)₂-COOH. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення.

Тринадцятий аспект першого варіанта здійснення стосується фармацевтичної композиції, причому зазначена фармацевтична композиція містить (а) сполуку відповідно до загальної формули (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по дванадцятий або її фармацевтично прийнятну сіль; і (b) фармацевтично прийнятний носій.

Чотирнадцятий аспект першого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до загальної формули (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по дванадцятий або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

П'ятнадцятий аспект першого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції відповідно до описаного вище тринадцятого аспекту суб'єкту.

Шістнадцятий аспект першого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до загальної формули (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по дванадцятий або фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

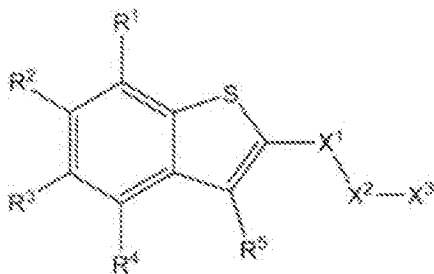
Сімнадцятий аспект першого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції відповідно до описаного вище тринадцятого аспекту суб'єкту.

Вісімнадцятий аспект першого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до загальної формули (Ia) наведеного вище першого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по дванадцятий або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Дев'ятнадцятий аспект стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції відповідно до описаного вище тринадцятого аспекту суб'єкту.

У кожному аспекті першого варіанта здійснення, описаного в даному документі, змінні R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, X¹, X² і X³ загальної формули (Ia), а також їх різні аспекти і випадки вибираються незалежно одне від одного, за умови, що щонайменше один з R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ і R⁹ не є Н.

Другий варіант здійснення стосується сполук загальної формули (Ia')



(Ia')

або їх фармацевтично прийнятних солей, де R¹ вибраний з групи, що складається з Н, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆-алкілу, заміщеного SR⁶, C₁-C₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, C₁-C₆-галогеналкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆-галогеналкілу, заміщеного SR⁶, і C₁-C₆-галогеналкілу, заміщеного N(R⁶)₂; R² вибраний з групи, що складається з Н, галогену, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SR⁶, SO₂R⁶, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-галогеналкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₂-C₆-галогеналкінілу, C₁-C₆-циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з О, S, N і N(R⁶), при цьому зазначені C₁-C₆-

алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-галогеналкеніл, C₁-C₆-алкініл, C₁-C₆-галогеналкініл, C₃-C₆-циклоалкіл 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR⁶, N(R⁶)₂ і SR⁶, і при цьому зазначені C₃-C₆-циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце

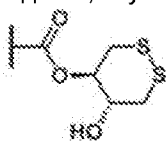
5 додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C₁-C₃-алкілу і C₁-C₃-галогеналкілу; R³ вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SR⁶, SO₂R⁶, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₁-C₆-галогеналкенілу, C₁-C₆-алкінілу, C₁-C₆-галогеналкінілу, C₃-C₆-циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і N(R⁶), при цьому зазначені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-галогеналкеніл, C₁-C₆-алкініл, C₁-C₆-галогеналкініл, C₃-C₆-циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні

10 кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR⁶, N(R⁶)₂ і SR⁶, і при цьому зазначені C₁-C₆-циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C₁-C₃-алкілу і C₁-C₃-галогеналкілу; R⁴ вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆-алкілу, заміщеного SR⁶, C₁-C₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, C₁-C₆-галогеналкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆-галогеналкілу, заміщеного SR⁶, і C₁-C₆-галогеналкілу, заміщеного N(R⁶)₂; необов'язково R³ і R⁴ можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням

20 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і N(R⁶), при цьому зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше членами групи, що складається з C₁-C₃-алкілу і C₁-C₃-галогеналкілу; R⁵ вибраний з H, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆-алкілу, заміщеного SR⁶, C₁-C₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, C₁-C₆-галогеналкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆-галогеналкілу, заміщеного SR⁶, і C₁-C₆-галогеналкілу, заміщеного N(R⁶)₂; кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з H, C₁-C₆-алкілу і C₁-C₆-галогеналкілу, при цьому зазначені C₁-C₆-алкіл і C₁-C₆-галогеналкіл необов'язково заміщені OH, O(C₁-C₆-алкілом) і O(C₁-C₆-галогеналкілом); X¹ являє собою C(O); X² являє собою (C(R⁸)₂)₍₁₋₃₎; кожний R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₃-C₆-циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2

30 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і N(R⁶), при цьому зазначені C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-галогеналкеніл, C₂-C₆-алкініл, C₂-C₆-галогеналкініл, C₃-C₆-циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR⁶, N(R⁶)₂ і SR⁶, і при цьому зазначені C₃-C₆-циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце

35 додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C₁-C₃-алкілу і C₁-C₃-галогеналкілу; необов'язково 2 R⁸ на різних атомах вуглецю можуть бути узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця; необов'язково 2 R⁸ на одному атомі вуглецю можуть бути взяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного спіроциклу; X³ вибраний з групи, що складається з



COOR⁶, C(O)SR⁶, C(S)OR⁶, SO₂R⁶ і C(O)N(R⁹)₂; і кожний R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з H, COOR⁶ і SO₂R⁶; при цьому, коли X¹-X²-X³ являє собою X¹-CHR⁸-X³ або X¹-CHR⁸CH₂-X³, щонайменше один з R² і R³ не вибирають з групи, що складається з галогену, OR⁶, C₁-C₆-алкілу і C₁-C₆-галогеналкілу.

45 У першому аспекті другого варіанта здійснення R¹ вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆-алкілу, заміщеного SR⁶, C₁-C₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, C₁-C₆-галогеналкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆-галогеналкілу, заміщеного SR⁶, і C₁-C₆-галогеналкілу, заміщеного N(R⁶)₂. У випадках даного аспекту R¹ вибраний з групи, що складається з H, F, C₁-C₃-алкілу і C₁-C₃-галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту R¹ вибраний з групи, що складається з H і F. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення.

У другому аспекті другого варіанта здійснення R² вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SR⁶, SO₂R⁶, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-галогеналкенілу, C₂-C₆-алкінілу, C₂-C₆-галогеналкінілу, C₃-C₆-циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що

складається з O, S, N і $N(R^6)$, при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -галогеналкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -галогеналкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно
 5 вибраними з групи, що складається з CN, OR^6 , $N(R^6)_2$ і SR^6 , і при цьому зазначені C_3 - C_6 -циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу. У випадках даного аспекту R^2 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -галогеналкілу, OC_1 - C_3 -алкілу, OC_1 - C_3 -галогеналкілу, OH, C_2 - C_3 -алкенілу, C_2 - C_3 -алкінілу, $N(C_1$ - C_3 -алкілу) $_2$, $NH(C_1$ - C_3 -алкілу) і SC_1 - C_3 -алкілу. В окремих випадках даного аспекту R^2 вибраний з групи, що складається з Br, Cl,
 10 F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 і $NHCH_3$. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення або описаного вище першого аспекту.

У третьому аспекті другого варіанта здійснення R^3 вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -галогеналкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_2 - C_6 -галогеналкінілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $N(R^6)$, при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -галогеналкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -галогеналкініл, C_2 - C_6 -циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно
 20 вибраними з групи, що складається з CN, OR^6 , $N(R^6)_2$ і SR^6 , і при цьому зазначені C_3 - C_6 -циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу. У випадках даного аспекту R^3 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -галогеналкілу, OC_1 - C_3 -алкілу, OC_1 - C_3 -галогеналкілу, OH, C_2 - C_3 -алкенілу, C_2 - C_3 -алкінілу, $N(C_1$ - C_3 -алкілу) $_2$, $NH(C_1$ - C_3 -алкілу) і SC_1 - C_3 -алкілу. В окремих випадках даного аспекту R^3 вибраний з групи, що складається з Br, Cl,
 25 F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 і $NHCH_3$. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по другий.

У четвертому аспекті другого варіанта здійснення R^4 вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_1 - C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_1 - C_6 -алкілу, заміщеного SR^6 , C_1 - C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$, C_1 - C_6 -галогеналкілу, заміщеного OR^6 , C_1 - C_6 -галогеналкілу, заміщеного SR^6 , і C_1 - C_6 -галогеналкілу, заміщеного $N(R^6)_2$. У випадках даного аспекту R^4 вибраний з групи, що складається з H, F, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту R^4 вибраний з групи, що складається з H і F. У даному аспекті
 30 всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по третій.

У деяких випадках третього і четвертого аспектів другого варіанта здійснення R^3 і R^4 узяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $N(R^6)$, при
 40 цьому зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше членами групи, що складається з C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу. У першому такому випадку R^3 і R^4 узяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 5-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S і N, і гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше C_1 - C_3 -алкілами. У другому
 45 такому випадку R^3 і R^4 узяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 5-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O і N, і гетероциклічне кільце необов'язково заміщене CH_3 . У таких випадках усі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення.

У п'ятому аспекті другого варіанта здійснення R^5 вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN, C_1 - C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_1 - C_6 -алкілу, заміщеного SR^6 , C_1 - C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$, C_1 - C_6 -галогеналкілу, заміщеного OR^6 , C_1 - C_6 -галогеналкілу, заміщеного SR^6 , і C_1 - C_6 -галогеналкілу, заміщеного $N(R^6)_2$. У випадках даного аспекту R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу. В окремих
 50 випадках даного аспекту R^5 вибраний з групи, що складається з H і Cl. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по четвертий.

У шостому аспекті другого варіанта здійснення кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_6 -алкілу і C_1 - C_6 -галогеналкілу, при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкіл і C_1 - C_6 -галогеналкіл необов'язково заміщені OH, $O(C_1$ - C_3 -алкілом), $O(C_1$ - C_3 -галогеналкілом). У випадках
 60 даного аспекту кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_4 -алкілу і C_1 - C_4 -

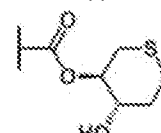
галогеналкілу. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по п'ятий.

У сьомому аспекті другого варіанта здійснення X^3 вибраний з групи, що складається з

5 COOR^6 , , C(O)SR^6 , C(S)OR^6 , SO_2R^6 і $\text{C(O)N(R}^9)_2$. У випадках даного аспекту X^3

вибраний з групи, що складається з COOR^6 , , SO_2R^6 і $\text{C(O)N(R}^9)_2$. В окремих

випадках даного аспекту X^3 вибраний з групи, що складається з COOR^6 і . У ще більш окремих випадках даного аспекту X^3 вибраний з групи, що складається з COOH ,

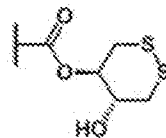
10 $\text{COOC(CH}_3)_3$ і . У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по шостий.

У восьмому аспекті другого варіанта здійснення кожний R^9 незалежно вибраний з групи, що складається з H, COOR^6 і SO_2R^6 . У випадках даного аспекту кожний R^9 незалежно являє собою H. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по сьомий.

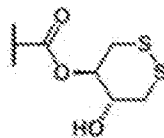
15 У дев'ятому аспекті другого варіанта здійснення X^2 являє собою $(\text{C(R}^8)_2)_{(1-3)}$, де кожний R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR^6 , $\text{N(R}^6)_2$, SR^6 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкілу, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $\text{N(R}^6)$, при цьому зазначені $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкіл, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкеніл, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -галогеналкеніл, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкініл, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -галогеналкініл, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR^6 , $\text{N(R}^6)_2$ і SR^6 , і при цьому зазначені $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкілу і $\text{C}_1\text{-C}_3$ -галогеналкілу. У першому випадку даного аспекту X^2 являє собою CH_2CHR , де R^8 вибраний з групи, що складається з H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілу, заміщеного OH, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілу, заміщеного $\text{OC}_1\text{-C}_4$ -алкілом, і $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкілу. У окремих реалізаціях даного першого випадку X^2 являє собою CH_2CHR^8 , де R^8 вибраний з групи, що складається з H, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH(CH}_3)_2$, CH_2OCH_3 і циклопропілу. У другому випадку даного аспекту X^2 являє собою CHR^8CHR^8 , де R^8 вибраний з групи, що складається з H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілу, заміщеного OH, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілу, заміщеного $\text{OC}_1\text{-C}_4$ -алкілом, і $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкілу, і необов'язково 2 R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця. У окремих реалізаціях даного другого випадку X^2 являє собою CHR^8CHR^8 , де R^8 вибраний з групи, що складається з H і $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілу, і необов'язково 2 R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця. У конкретних реалізаціях даного другого випадку X являє собою CHR^8CHR^8 , де 2 R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-членного конденсованого кільця. У третьому випадку даного аспекту X^2 являє собою $\text{CH}_2\text{C(R}^8)_2$, де R^8 вибраний з групи, що складається з H, OH, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілу, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілу, заміщеного OH, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкілу, заміщеного $\text{OC}_1\text{-C}_4$ -алкілом, і $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкілу, і необов'язково 2 R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного спіроциклу. У окремих реалізаціях даного третього випадку X^2 являє собою $\text{CH}_2\text{C(R}^8)_2$, де R^8 вибраний з групи, що складається з H, OH і CH_3 . У додаткових реалізаціях даного третього випадку X^2 являє собою $\text{CH}_2\text{C(R}^8)_2$, де 2 R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного спіроциклу. У даному

аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по восьмий.

- У десятому аспекті другого варіанта здійснення R^1 вибраний з групи, що складається з H, F, C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу; R^2 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -галогеналкілу, OC_1-C_3 -алкілу, OC_1-C_3 -галогеналкілу, OH, C_2-C_3 -алкенілу, C_2-C_3 -алкінілу, N (C_1-C_3 -алкілу)₂, NH (C_1-C_3 -алкілу) і SC_1-C_3 -алкілу; R^3 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -галогеналкілу, OC_1-C_3 -алкілу, OC_1-C_3 -галогеналкілу, OH, C_2-C_3 -алкенілу, C_2-C_3 -алкінілу, N (C_1-C_3 -алкілу)₂, NH(C_1-C_3 -алкілу) і SC_1-C_3 -алкілу; R^4 вибраний з групи, що складається з H, F, C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу; R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1-C_4 -алкілу і C_1-C_4 -галогеналкілу; X^1 являє собою C(O); X^2 являє собою

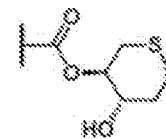


- CH_2CHR^8 ; X^3 вибраний з групи, що складається з $COOR^6$, SO_2R^6 і $C(O)N(R^9)_2$, де кожний незалежно вибраний з групи, що складається з H, $COOR^6$ і SO_2R^6 ; і R^8 вибраний з групи, що складається з H, C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкілу, заміщеного OH, C_1-C_4 -алкілу, заміщеного OC_1-C_4 -алкілом, і C_3-C_6 -циклоалкілу. У випадках даного аспекту R^1 вибраний з групи, що складається з H і F; R^2 вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 і $NHCH_3$; R^3 вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 і $NHCH_3$; R^4 вибраний з групи, що складається з H і F; R^5 вибраний з групи, що складається з H і Cl; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1-C_4 -алкілу і C_1-C_4 -галогеналкілу; X^1 являє собою C(O); X^2 являє собою CH_2CHR^8 ; X^3 вибраний з

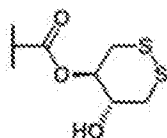


- групи, що складається з $COOH$, $COOC(CH_3)_3$ і $C(O)N(R^9)_2$; і R^8 вибраний з групи, що складається з H, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3 і циклопропілу. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення.

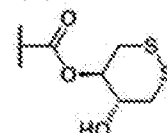
- В одинадцятому аспекті другого варіанта здійснення R^1 вибраний з групи, що складається з H, F, C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу; R^2 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -галогеналкілу, OC_1-C_3 -алкілу, OC_1-C_3 -галогеналкілу, OH, C_2-C_3 -алкенілу, C_2-C_3 -алкінілу, N(C_1-C_3 -алкілу)₂, NH(C_1-C_3 -алкілу) і SC_1-C_3 -алкілу; R^3 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -галогеналкілу, OC_1-C_3 -алкілу, OC_1-C_3 -галогеналкілу, OH, C_2-C_3 -алкенілу, алкінілу, N(C_1-C_3 -алкілу)₂, NH(C_1-C_3 -алкілу) і SC_1-C_3 -алкілу; R^4 вибраний з групи, що складається з H, F, C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу; R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, OR^6 , C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1-C_4 -алкілу і C_1-C_4 -галогеналкілу; X^1 являє собою C(O); X^2 являє собою



- CHR^8CHR^8 ; X^3 вибраний з групи, що складається з $COOR^6$, SO_2R^6 і $C(O)N(R^9)_2$, де кожний R^9 незалежно вибраний з групи, що складається з H, $COOR^6$ і SO_2R^6 ; і кожний R^8 вибраний з групи, що складається з H, C_1-C_4 -алкілу, C_1-C_4 -алкілу, заміщеного OH, C_1-C_4 -алкілу, заміщеного OC_1-C_4 -алкілом, і C_3-C_6 -циклоалкілу, і де необов'язково 2 R^8 узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця. У випадках даного аспекту R^1 вибраний з групи, що складається з H і F; R^2 вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 і $NHCH_3$; R^3 вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 і $NHCH_3$; R^4 вибраний з групи, що складається з H і F; R^5 вибраний з групи, що складається з H і Cl; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1-C_4 -алкілу і C_1-C_4 -галогеналкілу; X^1 являє собою C(O); X^2 являє собою CHR^8CHR^8 ; X^3 вибраний з групи, що складається з $COOH$,

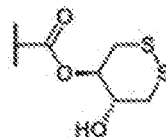


COOC(CH₃)₃ і ; і кожний R⁸ вибраний з групи, що складається з Н і С₁-С₄-алкілу. У додаткових випадках даного аспекту R¹ вибраний з групи, що складається з Н і F; R² вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃ і NHCH₃; R³ вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃ і NHCH₃; R⁴ вибраний з групи, що складається з Н і F; R⁵ вибраний з групи, що складається з Н і Cl; кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, С₁-С₄-алкілу і С₁-С₄-галогеналкілу; X¹ являє собою C(O); X² являє собою CHR⁸CHR⁸; X³ вибраний з групи, що складається з COOH,



COOC(CH₃)₃ і ; і 2 R⁸ узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення.

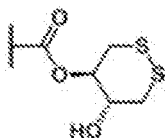
У дванадцятomu аспекті другого варіанта здійснення R¹ вибраний з групи, що складається з Н, F, С₁-С₃-алкілу і С₁-С₃-галогеналкілу; R² вибраний з групи, що складається з галогену, С₁-С₃-алкілу, С₁-С₃-галогеналкілу, ОС₁-С₃-алкілу, ОС₁-С₃-галогеналкілу, OH, С₂-С₃-алкенілу, С₂-С₃-алкінілу, N(С₁-С₃-алкілу)₂, NH(С₁-С₃-алкілу) і SC₁-С₃-алкілу; R³ вибраний з групи, що складається з галогену, С₁-С₃-алкілу, С₁-С₃-галогеналкілу, ОС₁-С₃-алкілу, ОС₁-С₃-галогеналкілу, OH, С₂-С₃-алкенілу, С₂-С₃-алкінілу, N(С₁-С₃-алкілу)₂, NH(С₁-С₃-алкілу) і SC₁-С₃-алкілу; R⁴ вибраний з групи, що складається з Н, F, С₁-С₃-алкілу і С₁-С₃-галогеналкілу; R⁵ вибраний з групи, що складається з Н, F, Cl, OR⁶, С₁-С₃-алкілу і С₁-С₃-галогеналкілу; кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, С₁-С₄-алкілу і С₁-С₄-галогеналкілу; X¹ являє собою C(O); X² являє собою



CH₂C(R⁸)₂; X³ вибраний з групи, що складається з COOR⁶, , SO₂R⁶ і C(O)N(R⁹)₂, де кожний R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, COOR⁶ і SO₂R⁶; і кожний R⁸ вибраний з групи, що складається з Н, OH, С₁-С₄-алкілу, С₁-С₄-алкілу, заміщеного OH, С₁-С₄-алкілу, заміщеного ОС₁-С₄-алкілом, і С₃-С₆-циклоалкілу, і де необов'язково 2 R⁸ узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного спіроциклу. У випадках даного аспекту R¹ вибраний з групи, що складається з Н і F; R² вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃ і NHCH₃; R³ вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃ і NHCH₃; R⁴ вибраний з групи, що складається з Н і F; R⁵ вибраний з групи, що складається з Н і Cl; кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, С₁-С₄-алкілу і С₁-С₄-галогеналкілу; X¹ являє собою C(O); X² являє собою CH₂C(R⁸)₂; X³ вибраний з групи, що складається з COOH,



COOC(CH₃)₃ і ; і кожний R⁸ вибраний з групи, що складається з Н, OH і CH₃. У додаткових випадках даного аспекту R¹ вибраний з групи, що складається з Н і F; R вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃ і NHCH₃; R³ вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃ і NHCH₃; R⁴ вибраний з групи, що складається з Н і F; R⁵ вибраний з групи, що складається з Н і Cl; кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, С₁-С₄-алкілу і С₁-С₄-галогеналкілу; X¹ являє собою C(O); X² являє собою CH₂C(R⁸)₂; X³ вибраний з групи, що складається з COOH,



COOC (CH₃)₃ і ; і 2 R⁸ узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного спіроциклу. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення.

Тринадцятий аспект другого варіанта здійснення стосується фармацевтичної композиції, причому зазначена фармацевтична композиція містить (а) сполуку відповідно до загальної формули (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по дванадцятий або її фармацевтично прийнятну сіль; і (b) фармацевтично прийнятний носій.

Чотирнадцятий аспект другого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до загальної формули (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по дванадцятий або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

П'ятнадцятий аспект другого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції відповідно до описаного вище тринадцятого аспекту суб'єкту.

Шістнадцятий аспект другого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до загальної формули (Ia') наведеного вище першого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по дванадцятий або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

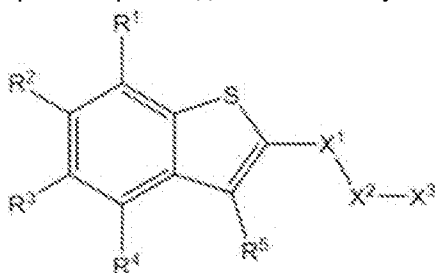
Сімнадцятий аспект другого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції відповідно до описаного вище тринадцятого аспекту суб'єкту.

Вісімнадцятий аспект другого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до загальної формули (Ia') наведеного вище другого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по дванадцятий або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Дев'ятнадцятий аспект другого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції відповідно до описаного вище тринадцятого аспекту суб'єкту.

У кожному аспекті другого варіанта здійснення, описаного в даному документі, змінні R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, X¹, X² і X³ загальної формули (Ia'), а також їх різні аспекти і випадки вибираються незалежно одне від одного, за умови, що щонайменше один з R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ і R⁹ не є H.

Третій варіант здійснення стосується сполук загальної формули (Ib)



(Ib)

або їх фармацевтично прийнятних солей, де R¹ вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, COOR⁶ і C(O)N(R⁶)₂; R² вибраний з групи, що складається з галогену, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SO₂R⁶, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-галогеналкенілу, C₂-C₆-алкенілу, заміщеного OR⁶, C₂-C₆-алкінілу, C₂-C₆-галогеналкінілу, заміщеного OR⁶, C₃-C₆-циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S і N(R⁶); R³ вибраний з групи, що складається з галогену, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SO₂R⁶, C₁-C₆-алкілу, C₁-C₆-галогеналкілу, C₁-C₆-алкілу, заміщеного OR⁶, C₂-C₆-алкенілу, C₂-C₆-

галогеналкенілу, С₂-С₆-алкенілу, заміщеного OR⁶, С₂-С₆-алкінілу, С₂-С₆-галогеналкінілу, С₂-С₆-алкінілу, заміщеного OR⁶, С₃-С₆-циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з О, S і N(R⁶); R⁴ вибраний з групи, що складається з Н, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, С₁-С₆-алкілу, С₁-С₆-галогеналкілу, С₁-С₆-алкілу, заміщеного OR⁶, С₁-С₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, COOR⁶ і C(O)N(R⁶)₂; R⁵ вибраний з Н, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, С₁-С₆-алкілу, С₁-С₆-галогеналкілу, С₁-С₆-алкілу, заміщеного OR⁶, COOR⁶ і C(O)N(R⁶)₂; кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, С₁-С₆-алкілу і С₁-С₆-галогеналкілу; X¹ являє собою C(O); X² являє собою CH₂CHR⁸; кожний R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, С₁-С₆-алкілу, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, С₁-С₆-галогеналкілу, С₃-С₆-циклоалкілу, С₁-С₆-алкілу, заміщеного OR⁶, і С₁-С₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂; X³ вибраний з групи, що складається з COOR⁶, C(O)SR⁶, C(S)OR⁶, SO₂R⁶ і C(O)N(R⁹)₂; і кожний R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, COOR⁶ і SO₂R⁶; при цьому X¹-X²-X³ являє собою X¹-CH₂CHR⁸-X³.

У першому аспекті третього варіанта здійснення R¹ вибраний з групи, що складається з Н, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, С₁-С₆-алкілу, С₁-С₆-галогеналкілу, С₁-С₆-алкілу, заміщеного OR⁶, С₁-С₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, COOR⁶ і C(O)N(R⁶)₂. У випадках даного аспекту R¹ вибраний з групи, що складається з Н, F, Cl, С₁-С₃-алкілу і С₁-С₃-галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту R¹ вибраний з групи, що складається з Н і F. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення.

У другому аспекті третього варіанта здійснення R² вибраний з групи, що складається з галогену, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SO₂R⁶, С₁-С₆-алкілу, С₁-С₆-галогеналкілу, С₁-С₆-алкілу, заміщеного OR⁶, С₂-С₆-алкенілу, С₂-С₆-галогеналкенілу, С₂-С₆-алкенілу, заміщеного OR⁶, С₂-С₆-алкінілу, С₂-С₆-галогеналкінілу, С₂-С₆-алкінілу, заміщеного OR⁶, С₃-С₆-циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з О, S і N(R⁶). У випадках даного аспекту R² вибраний з групи, що складається з галогену, С₁-С₃-алкілу, С₁-С₃-галогеналкілу, ОС₁-С₃-алкілу, С₂-С₃-алкенілу і N(R⁶)₂. В окремих випадках даного аспекту R вибраний з групи, що складається з Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃ і N(R⁶)₂. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення або описаного вище першого аспекту.

У третьому аспекті третього варіанта здійснення R³ вибраний з групи, що складається з галогену, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, COOR⁶, C(O)N(R⁶)₂, SO₂R⁶, С₁-С₆-алкілу, С₁-С₆-галогеналкілу, С₁-С₆-алкілу, заміщеного OR⁶, С₂-С₆-алкенілу, С₂-С₆-галогеналкенілу, С₂-С₆-алкенілу, заміщеного OR⁶, С₂-С₆-алкінілу, С₂-С₆-галогеналкінілу, С₂-С₆-алкінілу, заміщеного OR⁶, С₃-С₆-циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з О, S і N(R). У випадках даного аспекту R³ вибраний з групи, що складається з галогену, С₁-С₃-алкілу, С₁-С₃-галогеналкілу, ОС₁-С₃-алкілу, С₂-С₃-алкенілу і N(R⁶)₂. В окремих випадках даного аспекту R³ вибраний з групи, що складається з Br, Cl, CH₃, CH₂CH₃, CH=CH₂, OCH₃ і N(R⁶)₂. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по другий.

У четвертому аспекті третього варіанта здійснення R⁴ вибраний з групи, що складається з Н, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, С₁-С₆-алкілу, С₁-С₆-галогеналкілу, С₁-С₆-алкілу, заміщеного OR⁶, С₁-С₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, COOR⁶ і C(O)N(R⁶)₂. У випадках даного аспекту R⁴ вибраний з групи, що складається з Н, F, Cl, С₁-С₃-алкілу і С₁-С₃-галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту R⁴ вибраний з групи, що складається з Н і F. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по третій.

У п'ятому аспекті третього варіанта здійснення R⁵ вибраний з групи, що складається з Н, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, С₁-С₆-алкілу, С₁-С₆-галогеналкілу, С₁-С₆-алкілу, заміщеного OR⁶, COOR⁶ і C(O)N(R⁶)₂. У випадках даного аспекту R⁵ вибраний з групи, що складається з Н, F, Cl, С₁-С₃-алкілу і С₁-С₃-галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту R⁵ являє собою Н. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по четвертий.

У шостому аспекті третього варіанта здійснення кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, С₁-С₆-алкілу і С₁-С₆-галогеналкілу. У випадках даного аспекту кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, С₁-С₃-алкілу і С₁-С₃-галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з Н і CH₃. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по п'ятий.

У сьомому аспекті третього варіанта здійснення X^3 вибраний з групи, що складається з COOR^6 , C(O)SR^6 , C(S)OR^6 , SO_2R^6 $\text{C(O)N(R}^9)_2$. У випадках даного аспекту X^3 вибраний з групи, що складається з COOR^6 , SO_2R^6 і $\text{C(O)N(R}^9)_2$. В окремих випадках даного аспекту X^3 являє собою COOR^6 . У ще більш окремих випадках даного аспекту X^3 являє собою COOH . У даному

аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по шостий.

У восьмому аспекті третього варіанта здійснення кожний R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з H , COOR^6 і SO_2R^6 . У випадках даного аспекту кожний R незалежно являє собою H . У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по сьомий.

У дев'ятому аспекті третього варіанта здійснення X^2 являє собою CH_2CHR^8 , де кожний R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу}$, CN , OR^6 , $\text{N(R}^6)_2$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-галогеналкілу}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу}$, заміщеного OR^6 , і $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкілу}$, заміщеного $\text{N(R}^6)_2$. У випадках даного аспекту R^8 вибраний з групи, що складається з $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$, заміщеного OH , $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$, заміщеного $\text{OC}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, і $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкілу}$. В окремих випадках R^8 вибраний з групи, що складається з CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OCH_3 і циклопропілу. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по восьмий.

У десятому аспекті третього варіанта здійснення R^1 вибраний з групи, що складається з H , F , Cl , $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$ і $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-галогеналкілу}$; R^2 вибраний з групи, що складається з галогену, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-галогеналкілу}$, $\text{OC}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$, $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-алкенілу}$ і $\text{N(R}^6)_2$; R^3 вибраний з групи, що складається з галогену, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-галогеналкілу}$, $\text{OC}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$, $\text{C}_2\text{-C}_3\text{-алкенілу}$ і $\text{N(R}^6)_2$; R^4 вибраний з групи, що складається з H , F , Cl , $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$ і $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-галогеналкілу}$; R^5 вибраний з групи, що складається з H , F , Cl , OR^6 , $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$ і $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-галогеналкілу}$; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H , $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$ і $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-галогеналкілу}$; R^8 вибраний з групи, що складається з $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$, $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$, заміщеного OH , $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілу}$, заміщеного $\text{OC}_1\text{-C}_3\text{-алкілом}$, і $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкілу}$; і X^3 вибраний з групи, що складається з COOR^6 , SO_2R^6 і $\text{C(O)N(R}^9)_2$; при цьому $X^1\text{-X}^2\text{-X}^3$ вибраний з групи, що складається з $\text{C(O)-CH}_2\text{CHR}^8\text{-COOR}^6$, $\text{C(O)-CH}_2\text{CHR}^8\text{-SO}_2\text{R}^6$ і $\text{C(O)-CH}_2\text{CHR}^8\text{-C(O)N(R}^9)_2$. У випадках даного аспекту R^1 вибраний з групи, що складається з H і F ; R^2 вибраний з групи, що складається з Br , Cl , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}=\text{CH}_2$, OCH_3 і $\text{N(R}^6)_2$; R^3 вибраний з групи, що складається з Br , Cl , CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}=\text{CH}_2$, OCH_3 і $\text{N(R}^6)_2$; R^4 вибраний з групи, що складається з H і F ; R^5 являє собою H ; кожний R незалежно вибраний з групи, що складається з H і CH_3 ; R^8 вибраний з групи, що складається з CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OCH_3 і циклопропілу; і X^3 являє собою COOH ; при цьому $X^1\text{-X}^2\text{-X}^3$ являє собою $\text{C(O)-CH}_2\text{CHR}^8\text{-COOH}$. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення.

Одинадцятий аспект третього варіанта здійснення стосується фармацевтичної композиції, причому зазначена фармацевтична композиція містить (а) сполуку відповідно до загальної формули (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по одинадцятий або її фармацевтично прийнятну сіль; і (b) фармацевтично прийнятний носій.

Дванадцятий аспект третього варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до загальної формули (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по десятий або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Тринадцятий аспект третього варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції відповідно до описаного вище одинадцятого аспекту суб'єкту.

Чотирнадцятий аспект третього варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING -залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до загальної формули (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по десятий або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

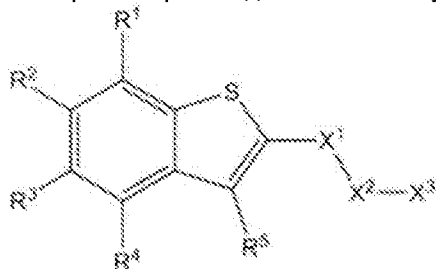
П'ятнадцятий аспект третього варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING -залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції відповідно до описаного вище одинадцятого аспекту суб'єкту.

Шістнадцятий аспект третього варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до загальної формули (Ib) наведеного вище третього варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по десятий або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Сімнадцятий аспект третього варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції відповідно до описаного вище одинадцятого аспекту суб'єкту.

У кожному аспекті третього варіанта здійснення, описаного в даному документі, змінні R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 і X^3 загальної формули (Ib), а також їх різні аспекти і випадки вибираються незалежно одне від одного, за умови, що щонайменше один з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 і R^9 не є H.

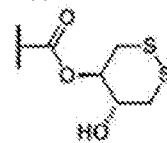
Четвертий варіант здійснення стосується сполук загальної формули (Ib')



(Ib')

або їх фармацевтично прийнятних солей, де R^1 вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_1-C_6 -алкілу, заміщеного SR^6 , C_1-C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$, C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного OR^6 , C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного SR^6 , і C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного $N(R^6)_2$; R^2 вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -галогеналкенілу, C_2-C_6 -алкінілу, C_2-C_6 -галогеналкінілу, C_3-C_6 -циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $N(R^6)$, при цьому зазначені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -галогеналкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -галогеналкеніл, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -галогеналкініл, C_3-C_6 -циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR^6 , $N(R^6)_2$ і SR^6 , і при цьому зазначені C_3-C_6 -циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу; R^3 вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -галогеналкенілу, C_2-C_6 -алкінілу, C_2-C_6 -галогеналкінілу, C_3-C_6 -циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $N(R^6)$, при цьому зазначені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -галогеналкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -галогеналкеніл, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -галогеналкініл, C_3-C_6 -циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR^6 , $N(R^6)_2$ і SR^6 , і при цьому зазначені C_3-C_6 -циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу; R^4 вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_1-C_6 -алкілу, заміщеного SR^6 , C_1-C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$, C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного OR^6 , C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного SR^6 , і C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного $N(R^6)_2$; необов'язково R^3 і R^4 можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $N(R^6)$, при цьому зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше членами групи, що складається з C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу; R^5 вибраний з H, галогену, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_1-C_6 -алкілу, заміщеного SR^6 , C_1-C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$, C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного OR^6 , C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного SR^6 , і C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного $N(R^6)_2$; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1-C_6 -алкілу і C_1-C_6 -галогеналкілу, при цьому зазначені C_1-C_6 -алкіл і C_1-C_6 -галогеналкіл необов'язково заміщені OH, $O(C_1-C_3$ -алкілом) і $O(C_1-C_3$ -галогеналкілом); X^1 являє собою C(O); X^2 являє собою CH_2CHR^8 ; кожний R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2

елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $N(R^6)$, при цьому зазначені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -галогеналкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -галогеналкеніл, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -галогеналкініл, C_3-C_6 -циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR⁶, $N(R^6)_2$ і SR⁶, і при цьому зазначені C_3-C_6 -циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -



галогеналкілу; X^3 вибраний з групи, що складається з COOR⁶, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$, SO₂R⁶ і $C(O)N(R^9)_2$; і кожний R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з H, COOR⁶ і SO₂R⁶; при цьому $X^1-X^2-X^3$ являє собою $C(O)-CH_2CHR^8-X^3$.

У першому аспекті четвертого варіанта здійснення R¹ вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR⁶, $N(R^6)_2$, SR⁶, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR⁶, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного SR⁶, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$, C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного OR⁶, C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного SR, і C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного $N(R^6)_2$. У випадках даного аспекту R¹ вибраний з групи, що складається з H, F, C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту R¹ вибраний з групи, що складається з H і F. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення.

У другому аспекті четвертого варіанта здійснення R² вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR⁶, $N(R^6)_2$, COOR⁶, $C(O)N(R^6)_2$, SR⁶, SO₂R⁶, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -галогеналкенілу, C_2-C_6 -алкінілу, C_2-C_6 -галогеналкінілу, C_3-C_6 -циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $N(R^6)$, при цьому зазначені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -галогеналкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -галогеналкеніл, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -галогеналкініл, C_3-C_6 -циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR⁶, $N(R^6)_2$ і SR⁶, і при цьому зазначені C_3-C_6 -циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу. У випадках даного аспекту R² вибраний з групи, що складається з галогену, C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -галогеналкілу, OC_{1-C₃}-алкілу, OC_{1-C₃}-галогеналкілу, OH, C_2-C_3 -алкенілу, C_2-C_3 -алкінілу, $N(C_1-C_3\text{-алкілу})_2$, $NH(C_1-C_3\text{-алкілу})$ і SC_{1-C₃}-алкілу. В окремих випадках даного аспекту R² вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃ і NHCH₃. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення або описаного вище першого аспекту.

У третьому аспекті четвертого варіанта здійснення R³ вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR⁶, $N(R^6)_2$, COOR⁶, $C(O)N(R^6)_2$, SR⁶, SO₂R⁶, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -галогеналкенілу, C_2-C_6 -алкінілу, C_2-C_6 -галогеналкінілу, C_3-C_6 -циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $N(R^6)$, при цьому зазначені C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -галогеналкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -галогеналкеніл, C_2-C_6 -алкініл, C_2-C_6 -галогеналкініл, C_1-C_6 -циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR⁶, $N(R^6)_2$ і SR⁶, і при цьому зазначені C_1-C_6 -циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу. У випадках даного аспекту R³ вибраний з групи, що складається з галогену, C_1-C_3 -алкілу, C_1-C_3 -галогеналкілу, OC_{1-C₃}-алкілу, OC_{1-C₃}-галогеналкілу, OH, C_2-C_3 -алкенілу, C_2-C_3 -алкінілу, $N(C_1-C_3\text{-алкілу})_2$, $NH(C_1-C_3\text{-алкілу})$ і SC_{1-C₃}-алкілу. В окремих випадках даного аспекту R³ вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CH₂F, CH=CH₂, C≡CH, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, OCHF₂, SCH₃ і NHCH₃. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по другий.

У четвертому аспекті четвертого варіанта здійснення R⁴ вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR⁶, $N(R^6)_2$, SR⁶, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR⁶, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного SR⁶, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$, C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного OR⁶, C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного SR⁶, і C_1-C_6 -галогеналкілу, заміщеного $N(R^6)_2$. У випадках даного аспекту R⁴ вибраний з групи, що складається з H, F, C_1-C_3 -алкілу і C_1-C_3 -галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту R⁴ вибраний з групи, що складається з H і F. У даному

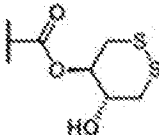
аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по третій.

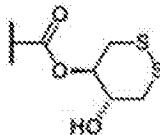
У деяких випадках третього і четвертого аспектів четвертого варіанта здійснення R^3 і R^4 узяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $N(R^6)$, при цьому зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше членами групи, що складається з C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу. У першому такому випадку R^3 і R^4 узяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 5-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S і N, і гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше C_1 - C_3 -алкілами. У другому такому випадку R^3 і R^4 узяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 5-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O і N, і гетероциклічне кільце необов'язково заміщене CH_3 . У таких випадках усі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення.

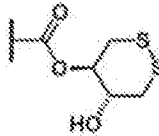
У п'ятому аспекті четвертого варіанта здійснення R^5 вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR^6 , $N(R)^2$, CN, C_1 - C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_1 - C_6 -алкілу, заміщеного SR^6 , C_1 - C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$, C_1 - C_6 -галогеналкілу, заміщеного OR^6 , C_1 - C_6 -галогеналкілу, заміщеного SR^6 , C_1 - C_6 -галогеналкілу, заміщеного $N(R^6)_2$. У випадках даного аспекту R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу. В окремих випадках даного аспекту R^5 вибраний з групи, що складається з H і Cl. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по четвертий.

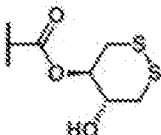
У шостому аспекті четвертого варіанта здійснення кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_6 -алкілу і C_1 - C_6 -галогеналкілу, при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкіл і C_1 - C_6 -галогеналкіл необов'язково заміщені OH, $O(C_1$ - C_3 -алкілом) і $O(C_1$ - C_3 -галогеналкілом). У випадках даного аспекту кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_4 -алкілу і C_1 - C_4 -галогеналкілу. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по п'ятий.

У сьомому аспекті четвертого варіанта здійснення X^3 вибраний з групи, що складається з

$COOR^6$, , $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$, SO_2R^6 і $C(O)N(R^9)_2$. У випадках даного аспекту X^3

вибраний з групи, що складається з $COOR^6$, , SO_2R^6 і $C(O)N(R^9)_2$. В окремих

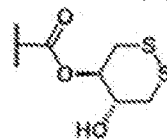
випадках даного аспекту X^3 вибраний з групи, що складається з $COOR^6$ і . У ще більш окремих випадках даного аспекту X^3 вибраний з групи, що складається з $COOH$,

$COOC(CH_3)_3$ і . У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по шостий.

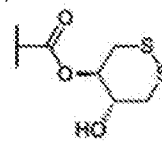
У восьмому аспекті четвертого варіанта здійснення кожний R^9 незалежно вибраний з групи, що складається з H, $COOR^6$ і SO_2R^6 . У випадках даного аспекту кожний R^9 незалежно являє собою H. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по сьомий.

У дев'ятому аспекті четвертого варіанта здійснення X^2 являє собою CH_2CHR^8 , де кожний R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $N(R^6)_2$, при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -галогеналкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -галогеналкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR^6 , $N(R^6)_2$ і SR^6 , і при цьому зазначені C_3 - C_6 -циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу. У випадках даного аспекту R^8 вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілу, заміщеного OH, C_1 - C_4 -алкілу, заміщеного OC_1 - C_4 -алкілом, і C_3 - C_6 -циклоалкілу. В окремих випадках R^8 вибраний з групи, що складається з H, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3 і циклопропілу. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по восьмий.

У десятому аспекті четвертого варіанта здійснення R^1 вибраний з групи, що складається з H, F, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; R^2 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -галогеналкілу, OC_1 - C_3 -алкілу, OC_1 - C_3 -галогеналкілу, OH, C_2 - C_3 -алкенілу, C_2 - C_3 -алкінілу, $N(C_1$ - C_3 -алкілу) $_2$, NH (C_1 - C_3 -алкілу) і SC_1 - C_3 -алкілу; R^3 вибраний з групи, що складається з галогену, C_1 - C_3 -алкілу, C_1 - C_3 -галогеналкілу, OC_1 - C_3 -алкілу, OC_1 - C_3 -галогеналкілу, OH, C_2 - C_3 -алкенілу, алкінілу, $N(C_1$ - C_3 -алкілу) $_2$, NH(C_1 - C_3 -алкілу) і SC_1 - C_3 -алкілу; R^4 вибраний з групи, що складається з H, F, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; R^5 вибраний з групи, що складається з H, F, Cl, C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_4 -алкілу і OC_1 - C_4 -галогеналкілу; X^1 являє собою C(O); X^2 являє



собою CH_2CHR^8 ; X^3 вибраний з групи, що складається з $COOR^6$, SO_2R^6 і $C(O)N(R^9)_2$, де кожний R^9 незалежно вибраний з групи, що складається з H, $COOR^6$ і SO_2R^6 ; і R^8 вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_4 -алкілу, C_1 - C_4 -алкілу, заміщеного OH, C_1 - C_4 -алкілу, заміщеного OC_1 - C_4 -алкілом, і C_3 - C_6 -циклоалкілу. У випадках даного аспекту R^1 вибраний з групи, що складається з H і F; R^2 вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 і $NHCH_3$; R^3 вибраний з групи, що складається з Br, Cl, F, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 і $NHCH_3$; R^4 вибраний з групи, що складається з H і F; R^5 вибраний з групи, що складається з H і Cl; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1 - C_4 -алкілу і C_1 - C_4 -галогеналкілу; X^1 являє собою C(O); X^2 являє собою



CH_2CHR^8 ; X^3 вибраний з групи, що складається з $COOH$, $COOC(CH_3)_3$ і $C(O)N(R^9)_2$; і R^8 вибраний з групи, що складається з H, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2OCH_3 і циклопропілу. У даному аспекті всі інші групи є такими, як представлено в загальній формулі (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення.

Одинадцятий аспект четвертого варіанта здійснення стосується фармацевтичної композиції, причому зазначена фармацевтична композиція містить (а) сполуку відповідно до загальної формули (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по одинадцятий або її фармацевтично прийнятну сіль; (б) фармацевтично прийнятний носій.

Дванадцятий аспект четвертого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до загальної формули (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по десятий або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Тринадцятий аспект четвертого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції відповідно до описаного вище одинадцятого аспекту суб'єкту.

Чотирнадцятий аспект четвертого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів типу у суб'єкта, які включають введення

терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до загальної формули (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по десятий або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

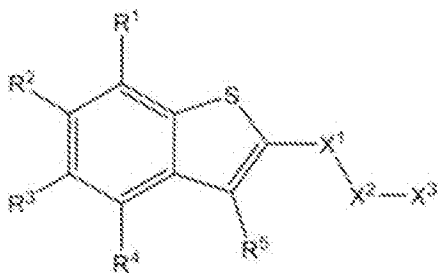
П'ятнадцятий аспект четвертого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції відповідно до описаного вище одинадцятого аспекту суб'єкту.

Шістнадцятий аспект четвертого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до загальної формули (Ib') наведеного вище четвертого варіанта здійснення або описаних вище аспектів з першого по десятий або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Сімнадцятий аспект четвертого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції відповідно до описаного вище одинадцятого аспекту суб'єкту.

У кожному аспекті четвертого варіанта здійснення, описаного в даному документі, змінні R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 і X^3 загальної формули (Ib'), а також їх різні аспекти і випадки вибираються незалежно одне від одного, за умови, що щонайменше один з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 і R^9 не є H.

Аспекти п'ятого варіанта здійснення даного винаходу стосуються застосувань сполук загальної формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей. Сполуки загальної формули (I) можуть використовуватися як агенти для індукування імунних відповідей, для індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу і/або для лікування порушення клітинної проліферації. У цих аспектах п'ятого варіанта здійснення сполука формули (I) являє собою



(I)

або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR^6 , $N(R^6)_2$, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_1-C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$, $COOR^6$ і $C(O)N(R^6)_2$; R^2 вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6 , C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -галогеналкенілу, C_2-C_6 -алкенілу, заміщеного OR^6 , C_2-C_6 -алкінілу, C_2-C_6 -галогеналкінілу, C_2-C_6 -алкінілу, заміщеного OR^6 , C_3-C_6 -циклоалкілу 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S і $N(R^6)$; R^3 вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SO_2R^6 , C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_2-C_6 -алкенілу, C_2-C_6 -галогеналкенілу, C_2-C_6 -алкенілу, заміщеного OR , C_2-C_6 -алкінілу, C_2-C_6 -галогеналкінілу, C_2-C_6 -алкінілу, заміщеного OR^6 , C_3-C_6 -циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S і $N(R^6)$; R^4 вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR^6 , $N(R^6)_2$, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_1-C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$, $COOR^6$ і $C(O)N(R^6)_2$; R^5 вибраний з H, галогену, OR^6 , $N(R^6)_2$, CN, C_1-C_6 -алкілу, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , $COOR^6$ і $C(O)N(R^6)_2$; кожний R^6 незалежно вибраний з групи, що складається з H, C_1-C_6 -алкілу і C_1-C_6 -галогеналкілу; X^1 являє собою $C(O)$; X^2 являє собою $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$; кожний R^8 незалежно вибраний з групи, що складається з H, галогену, C_1-C_6 -алкілу, CN, OR, $N(R^6)_2$, C_1-C_6 -галогеналкілу, C_3-C_6 -циклоалкілу, C_1-C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , і C_1-C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$; необов'язково 2 R^8 можуть бути взяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця; необов'язково 2 R^8 можуть бути взяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного спіроциклу; X^3 вибраний з групи, що складається з $COOR^6$, $C(O)SR^6$, $C(S)OR^6$, SO_2R^6 і $C(O)N(R^9)_2$; і кожний R^9 незалежно вибраний з групи, що складається з H, $COOR^6$ і SO_2R^6 .

Перший аспект п'ятого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості зазначеної вище сполуки загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Другий аспект п'ятого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить зазначену вище сполуку загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, суб'єкту.

Третій аспект п'ятого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

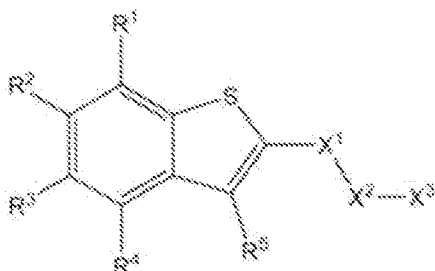
Четвертий аспект п'ятого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить зазначену вище сполуку загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, суб'єкту.

П'ятий аспект п'ятого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості зазначеної вище сполуки загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Шостий аспект п'ятого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції, що містить зазначену вище сполуку загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, суб'єкту.

У кожному аспекті п'ятого варіанта здійснення, описаного в даному документі, змінні R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 і X^3 загальної формули (I), а також їх різні аспекти і випадки вибираються незалежно одне від одного, за умови, що щонайменше один з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 і R^9 не є H.

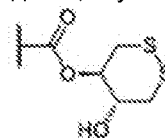
Аспекти шостого варіанта здійснення даного винаходу стосуються застосувань сполук загальної формули (I') їх фармацевтично прийнятних солей. Сполуки загальної формули (I') можуть використовуватися як агенти для індукування імунних відповідей, для індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу і/або для лікування порушення клітинної проліферації. У цих аспектах шостого варіанта здійснення сполука формули (I') являє собою



(I')

або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_1 - C_6 -алкілу, заміщеного OR^6 , C_1 - C_6 -алкілу, заміщеного SR^6 , C_1 - C_6 -алкілу, заміщеного $N(R^6)_2$, C_1 - C_6 -галогеналкілу, заміщеного OR^6 , C_1 - C_6 -галогеналкілу, заміщеного SR^6 , і C_1 - C_6 -галогеналкілу, заміщеного $N(R^6)_2$; R^2 вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -галогеналкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_2 - C_6 -галогеналкінілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $N(R^6)$, при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -галогеналкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -галогеналкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR^6 , $N(R^6)_2$ і SR^6 , і при цьому зазначені C_3 - C_6 -циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; R^3 вибраний з групи, що складається з H, галогену, CN, OR^6 , $N(R^6)_2$, $COOR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, SR^6 , SO_2R^6 , C_1 - C_6 -алкілу, C_1 - C_6 -галогеналкілу, C_2 - C_6 -алкенілу, C_2 - C_6 -галогеналкенілу, C_2 - C_6 -алкінілу, C_2 - C_6 -галогеналкінілу, C_3 - C_6 -циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з O, S, N і $N(R^6)$, при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -галогеналкіл, C_2 - C_6 -алкеніл, C_2 - C_6 -галогеналкеніл, C_2 - C_6 -алкініл, C_2 - C_6 -галогеналкініл, C_3 - C_6 -циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR^6 , $N(R^6)_2$ і SR^6 , і при цьому зазначені C_3 - C_6 -циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з C_1 - C_3 -алкілу і C_1 - C_3 -галогеналкілу; R^4 вибраний з групи, що складається з H, галогену, OR^6 , $N(R^6)_2$, SR^6 , C_1 - C_6 -

алкілу, С₁-С₆-галогеналкілу, С₁-С₆-алкілу, заміщеного OR⁶, С₁-С₆-алкілу, заміщеного SR⁶, С₁-С₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, С₁-С₆-галогеналкілу, заміщеного OR⁶, С₁-С₆-галогеналкілу, заміщеного SR⁶, і С₁-С₆-галогеналкілу, заміщеного N(R⁶)₂; необов'язково R³ і R⁴ можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 5- або 6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з О, S, N і N(R⁶), при цьому зазначене гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше членами групи, що складається з С₁-С₃-алкілу і С₁-С₃-галогеналкілу; R⁵ вибраний з Н, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, С₁-С₆-алкілу, заміщеного OR⁶, С₁-С₆-алкілу, заміщеного SR⁶, С₁-С₆-алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, С₁-С₆-галогеналкілу, заміщеного OR⁶, С₁-С₆-галогеналкілу, заміщеного SR⁶, і С₁-С₆-галогеналкілу, заміщеного N(R⁶)₂; кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, С₁-С₆-алкілу і С₁-С₆-галогеналкілу, при цьому зазначені С₁-С₆-алкіл і С₁-С₆-галогеналкіл необов'язково заміщені OH, O(С₁-С₃-алкілом) і O(С₁-С₃-галогеналкілом); X¹ являє собою C(O); X² являє собою (C(R⁸)₂)₍₁₋₃₎; кожний R⁸ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, галогену, CN, OR⁶, N(R⁶)₂, SR⁶, С₁-С₆-алкілу, С₁-С₆-галогеналкілу, С₃-С₆-циклоалкілу і 3-6-членного гетероциклічного кільця, що включає 1-2 елементи кільця, вибрані з групи, що складається з О, S, N і N(R⁶), при цьому зазначені С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-галогеналкіл, С₂-С₆-алкеніл, С₂-С₆-галогеналкеніл, С₂-С₆-алкініл, С₂-С₆-галогеналкініл, С₂-С₆-циклоалкіл і 3-6-членні гетероциклічні кільцеві групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з CN, OR⁶, N(R⁶)₂ і SR⁶, і при цьому зазначені С₃-С₆-циклоалкіл і 3-6-членне гетероциклічне кільце додатково необов'язково заміщені компонентом групи, що складається з С₁-С₃-алкілу і С₁-С₃-галогеналкілу; необов'язково 2 R на різних атомах вуглецю можуть бути узяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця; необов'язково 2 R⁸ на одному атомі вуглецю можуть бути взяті разом, поряд з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного



спіроциклу; X³ вибраний з групи, що складається з COOR⁶, C(O)SR⁶, C(S)OR⁶, SO₂R⁶ і C(O)N(R⁹)₂; кожний незалежно вибраний з групи, що складається з Н, COOR⁶ і SO₂R⁶.

Перший аспект шостого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості зазначеної вище сполуки загальної формули (I') або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Другий аспект шостого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції, що містить зазначену вище сполуку загальної формули (I') або її фармацевтично прийнятну сіль, суб'єкту.

Третій аспект шостого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I') або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

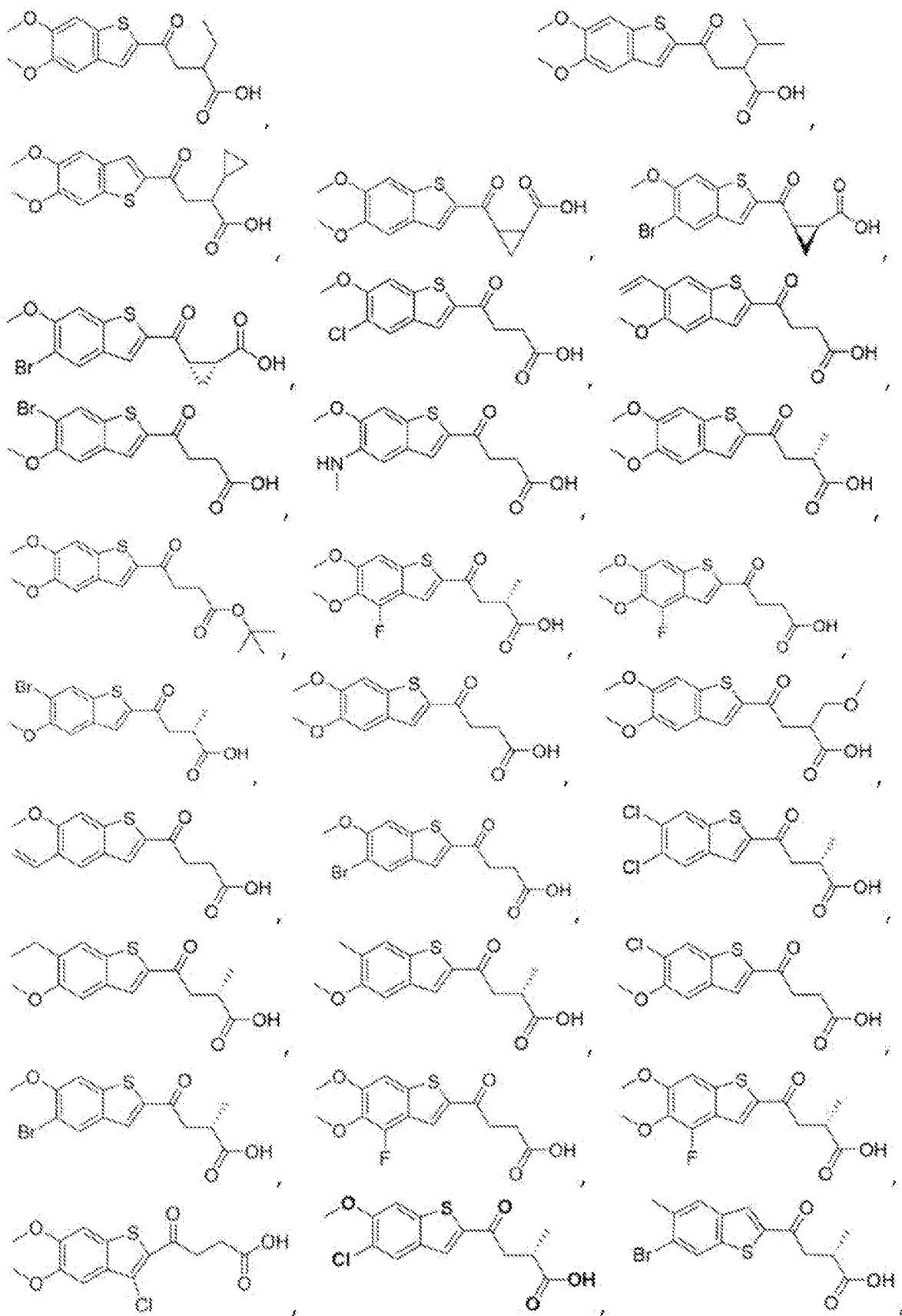
Четвертий аспект шостого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції, що містить зазначену вище сполуку загальної формули (I') або її фармацевтично прийнятну сіль, суб'єкту.

П'ятий аспект шостого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості зазначеної вище сполуки загальної формули (I') або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Шостий аспект шостого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить зазначену вище сполуку загальної формули (I') або її фармацевтично прийнятну сіль, суб'єкту.

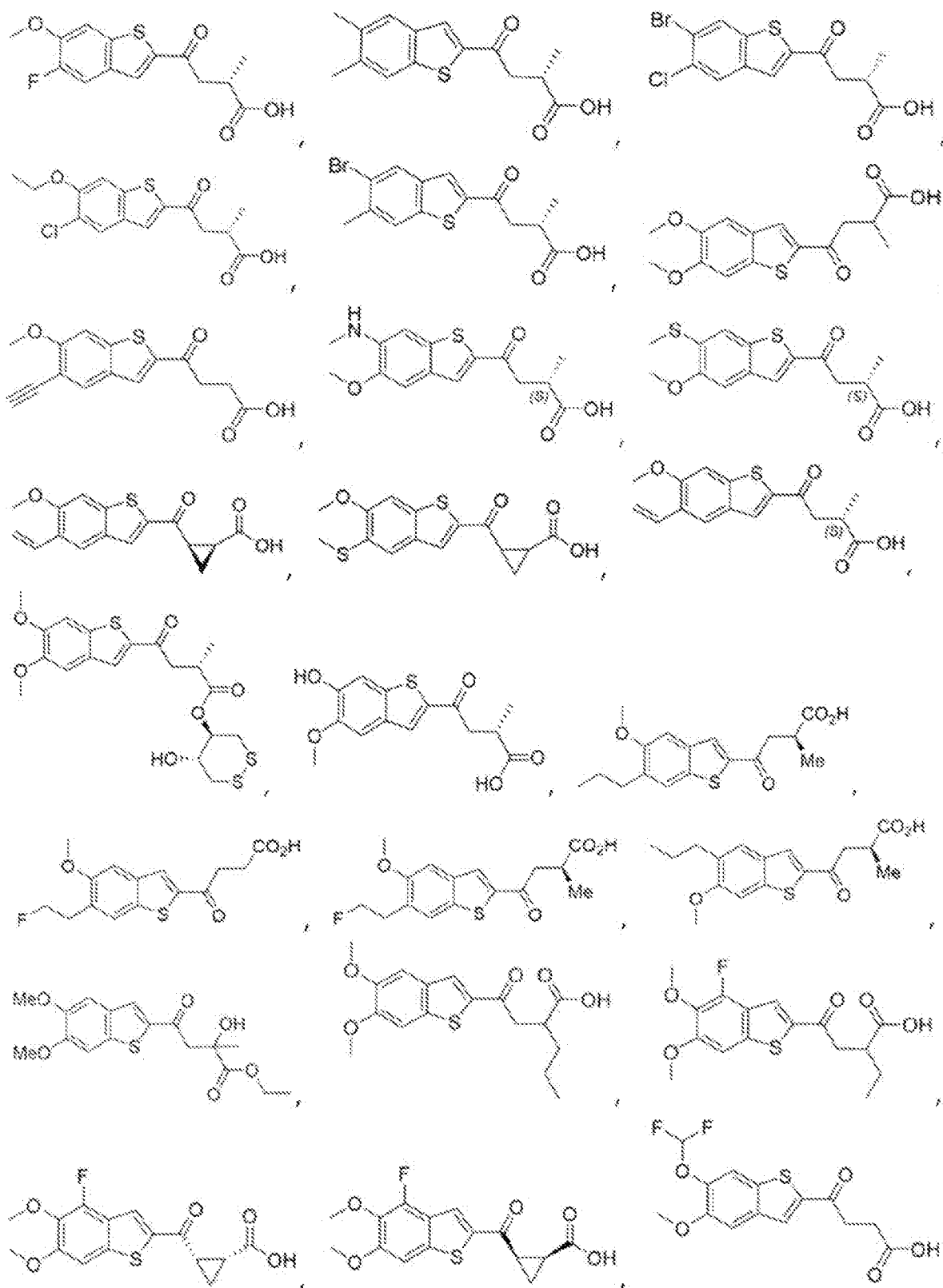
У кожному аспекті шостого варіанта здійснення, описаного в даному документі, змінні R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, X¹, X² і X³ загальної формули (I'), а також їх різні аспекти і випадки вибираються незалежно одне від одного, за умови, що щонайменше один з R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ і R⁹ не є Н.

Сьомий варіант здійснення стосується сполуки, вибраної з групи, що складається з

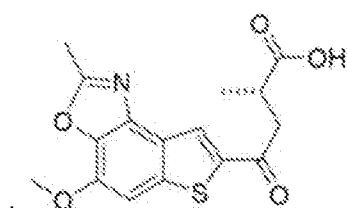


5

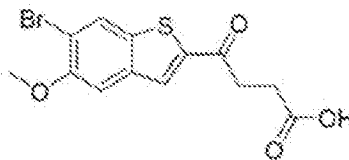
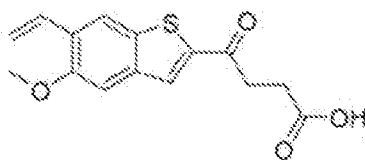
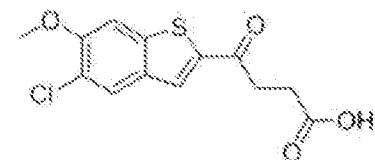
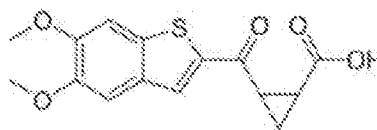
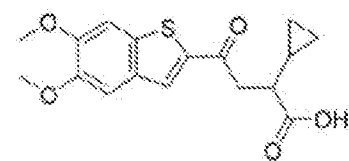
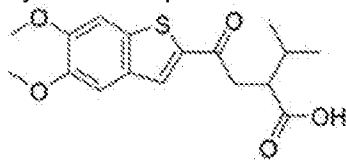
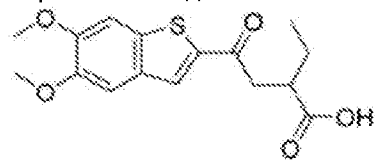
10



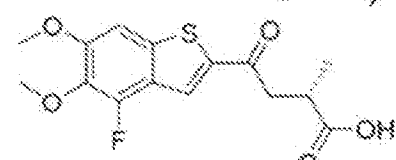
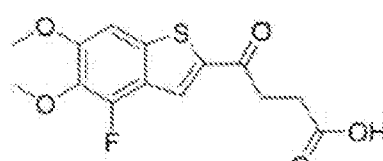
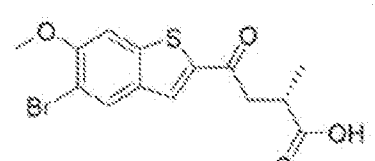
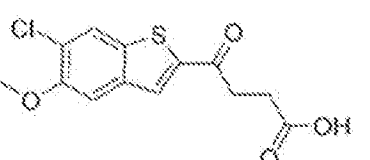
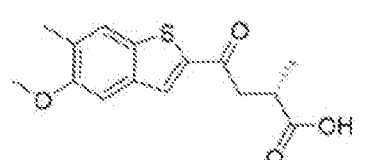
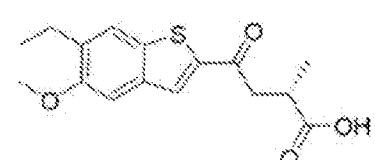
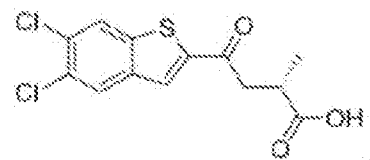
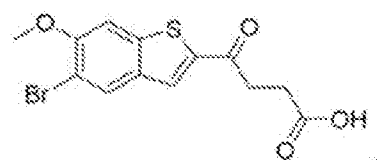
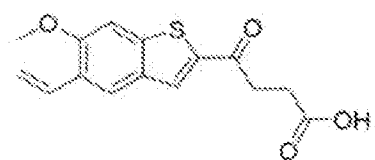
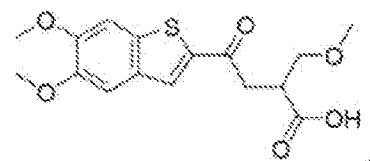
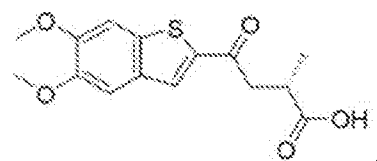
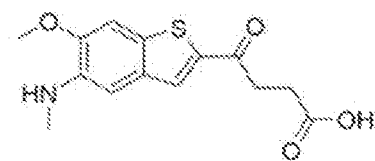
5



і і її фармацевтично прийнятних солей. В аспектах даного сьомого варіанта здійснення сполука вибрана з групи, що складається з



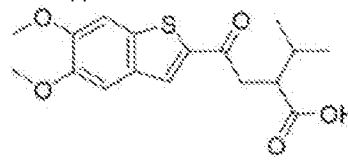
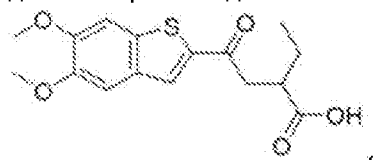
5

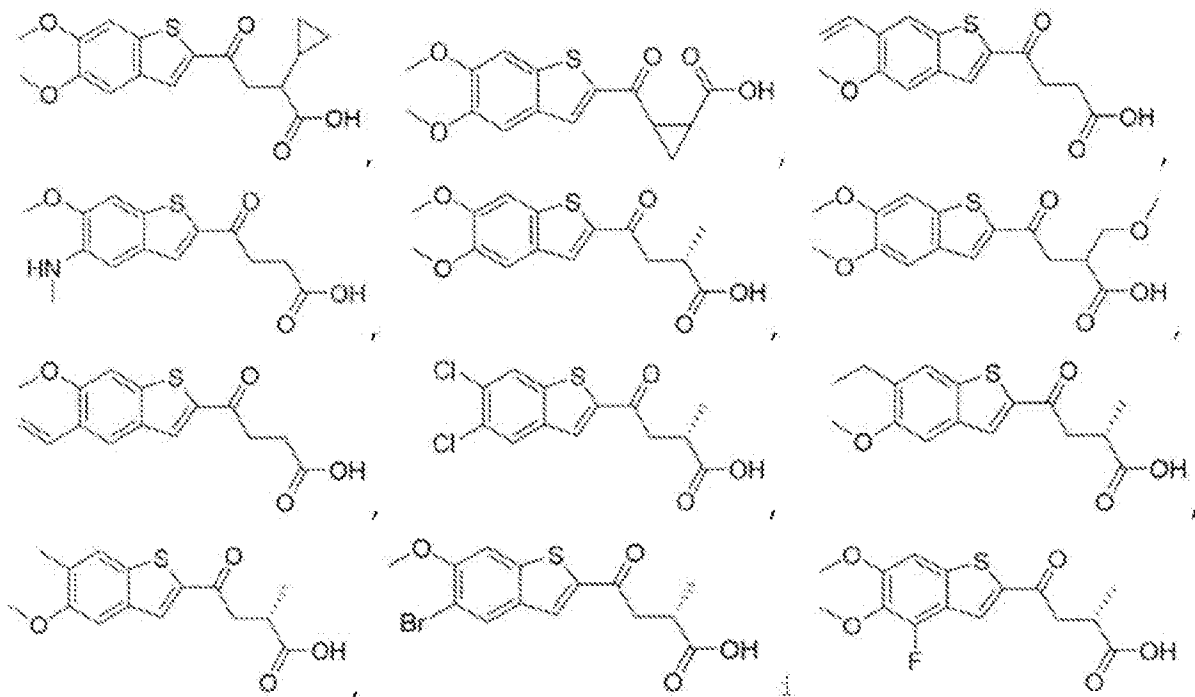


і

10

і і її фармацевтично прийнятних солей. У додаткових аспектах даного варіанта здійснення сполука вибрана з групи, що складається з





5 її фармацевтично прийнятних солей.

Перший аспект сьомого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до наведеного вище сьомого варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

10 Другий аспект сьомого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить сполуку відповідно до наведеного вище сьомого варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятну сіль, суб'єкту.

15 Третій аспект сьомого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до наведеного вище сьомого варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

20 Четвертий аспект сьомого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить сполуку відповідно до наведеного вище сьомого варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятну сіль, суб'єкту.

25 П'ятий аспект сьомого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до наведеного вище сьомого варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Шостий аспект сьомого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції, що містить сполуку відповідно до наведеного вище сьомого варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятну сіль, суб'єкту.

30 Восьмий варіант здійснення стосується сполуки, вибраної зі сполук, що наводяться як приклад, представлених у прикладах 1-54 нижче.

35 Перший аспект восьмого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до наведеного вище восьмого варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Другий аспект восьмого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить сполуку відповідно до зазначеного вище восьмого варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятну сіль, суб'єкту.

40 Третій аспект восьмого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично

ефективної кількості сполуки відповідно до наведеного вище восьмого варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Четвертий аспект восьмого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить сполуку відповідно до зазначеного вище восьмого варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятну сіль, суб'єкту.

П'ятий аспект восьмого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до наведеного вище восьмого варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятної солі суб'єкту.

Шостий аспект восьмого варіанта здійснення стосується способів індукування вироблення STING-залежних цитокінів у суб'єкта, які включають введення терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить сполуку відповідно до зазначеного вище восьмого варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятну сіль, суб'єкту.

Інші варіанти здійснення даного винаходу включають в себе наступне:

(a) фармацевтичну композицію, яка містить ефективну кількість сполуки загальної формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій;

(b) фармацевтичну композицію, яка містить ефективну кількість сполуки загальної формули (Ia') або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій;

(c) фармацевтичну композицію, яка містить ефективну кількість сполуки загальної формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій;

(d) фармацевтичну композицію, яка містить ефективну кількість сполуки загальної формули (Ib') або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій;

(e) фармацевтичну композицію з (a), яка також містить активний агент, вибраний з групи, що складається з агоністів STING, протівірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інших імуномодуляторів, ліпідів, ліпосом, пептидів, протиракових і хіміотерапевтичних агентів;

(f) фармацевтичну композицію з (b), яка також містить активний агент, вибраний з групи, що складається з агоністів STING, протівірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інших імуномодуляторів, ліпідів, ліпосом, пептидів, протиракових і хіміотерапевтичних агентів;

(g) фармацевтичну композицію з (c), яка також містить активний агент, вибраний з групи, що складається з агоністів STING, протівірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інших імуномодуляторів, ліпідів, ліпосом, пептидів, протиракових і хіміотерапевтичних агентів;

(h) фармацевтичну композицію з (d), яка також містить активний агент, вибраний з групи, що складається з агоністів STING, протівірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інших імуномодуляторів, ліпідів, ліпосом, пептидів, протиракових і хіміотерапевтичних агентів;

(i) фармацевтичну комбінацію, яка являє собою (i) сполуку загальної формули (Ia) або її фармацевтично прийнятну сіль, і (ii) активний агент, вибраний з групи, що складається з агоністів STING, протівірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інших імуномодуляторів, ліпідів, ліпосом, пептидів, протиракових і хіміотерапевтичних агентів; при цьому сполуку загальної формули (Ia) або її фармацевтично прийнятну сіль і активний агент застосовують у кількості, при якій зазначена комбінація є ефективною для індукування у пацієнта імунної відповіді;

(j) фармацевтичну комбінацію, яка являє собою (i) сполуку загальної формули (Ia') або її фармацевтично прийнятну сіль, і (ii) активний агент, вибраний з групи, що складається з агоністів STING, протівірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інших імуномодуляторів, ліпідів, ліпосом, пептидів, протиракових і хіміотерапевтичних агентів; при цьому сполуку загальної формули (Ia) або її фармацевтично прийнятну сіль і активний агент застосовують у кількості, при якій зазначена комбінація є ефективною для індукування у пацієнта імунної відповіді;

(k) фармацевтичну комбінацію, яка являє собою (i) сполуку загальної формули (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль, і (ii) активний агент, вибраний з групи, що складається з агоністів STING, протівірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інших імуномодуляторів, ліпідів, ліпосом, пептидів, протиракових і хіміотерапевтичних агентів; при цьому сполуку загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і активний агент застосовують у кількості, при якій зазначена комбінація є ефективною для індукування у пацієнта імунної відповіді;

(1) фармацевтичну комбінацію, яка являє собою (i) сполуку загальної формули (Ib') або її фармацевтично прийнятну сіль, і (ii) активний агент, вибраний з групи, що складається з агоністів STING, протівірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інших імуномодуляторів, ліпідів, ліпосом, пептидів, протиракових і хіміотерапевтичних агентів; при цьому сполуку загальної формули (Ib) або її фармацевтично прийнятну сіль і активний агент застосовують у кількості, при якій зазначена комбінація є ефективною для індукування у пацієнта імунної відповіді;

(m) спосіб індукування імунної відповіді у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості сполуки загальної формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі;

(n) спосіб індукування імунної відповіді у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості сполуки загальної формули (Ia') або її фармацевтично прийнятної солі;

(o) спосіб індукування імунної відповіді у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості сполуки загальної формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі;

(p) спосіб індукування імунної відповіді у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості сполуки загальної формули (Ib') або її фармацевтично прийнятної солі;

(q) спосіб індукування імунної відповіді у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості сполуки загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі;

(r) спосіб індукування імунної відповіді у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості сполуки загальної формули (I') або її фармацевтично прийнятної солі;

(s) спосіб індукування імунної відповіді у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості композиції (a), композиції (e) або комбінації (i);

(t) спосіб індукування імунної відповіді у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості композиції (b), композиції (f) або комбінації (j);

(u) спосіб індукування імунної відповіді у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості композиції (c), композиції (d) або комбінації (k);

(v) спосіб індукування імунної відповіді у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості композиції (d), композиції (h) або комбінації (1);

(w) спосіб індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості сполуки загальної формули (Ia) або її фармацевтично прийнятної солі;

(x) спосіб індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості сполуки загальної формули (Ia') або її фармацевтично прийнятної солі;

(y) спосіб індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості сполуки загальної формули (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі;

(z) спосіб індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості сполуки загальної формули (Ib') або її фармацевтично прийнятної солі;

(a1) спосіб індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості сполуки загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі;

(b1) спосіб індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості сполуки загальної формули (I') або її фармацевтично прийнятної солі;

(c1) спосіб індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості композиції (a), композиції (e) або комбінації (i);

(d1) спосіб індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості композиції (b), композиції (f) або комбінації (j);

(e1) спосіб індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у пацієнта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективною кількості композиції (c), композиції (g) або комбінації (k);

(d2) спосіб за (c2), де порушення клітинної проліферації являє собою рак;

(e2) спосіб лікування порушення клітинної проліферації у суб'єкта, де зазначений спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості композиції (b), композиції (f) або комбінації (j) суб'єкту;

5 (f2) спосіб за (e2), де порушення клітинної проліферації являє собою рак;

(g2) спосіб лікування порушення клітинної проліферації у суб'єкта, де зазначений спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості композиції (c), композиції (g) або комбінації (k) суб'єкту;

(h2) спосіб за (g2), де порушення клітинної проліферації являє собою рак;

10 (i2) спосіб лікування порушення клітинної проліферації у суб'єкта, де зазначений спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості композиції (d), композиції (h) або комбінації (l) суб'єкту;

(j2) спосіб за (l2), де порушення клітинної проліферації являє собою рак.

15 Даний винахід також включає в себе сполуку даного винаходу (i) для застосування, (ii) як лікарського засобу або (iii) для приготування лікарського засобу для: (a) індукування імунної відповіді у пацієнта, або (b) індукування вироблення STING-залежних цитокінів у пацієнта. У цих застосуваннях сполуки даного винаходу необов'язково можуть використовуватися в комбінації з одним або декількома активними агентами, вибраними з агоністів STING, противірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інших імуномодуляторів, ліпідів, ліпосом, пептидів, протиракових і хіміотерапевтичних агентів.

20 Додаткові варіанти здійснення даного винаходу включають фармацевтичні композиції, комбінації і способи, викладені в пунктах (a)-(j2) вище, і застосування, викладені в попередньому параграфі, де сполука даного винаходу, використовувана тут, являє собою сполуку одного з описаних вище варіантів здійснення, аспектів, випадків, реалізацій або ознак сполук. У всіх цих варіантах здійснення сполука може необов'язково використовуватися у формі фармацевтично прийнятної солі, залежно від ситуації.

25 У варіантах здійснення сполуки, представлені вище, слід розуміти, що кожний варіант здійснення може бути об'єднаний з одним або декількома іншими варіантами здійснення в тому ступені, у якому таке об'єднання забезпечує стабільну сполуку і узгоджується з описом варіантів здійснення. Крім того, слід розуміти, що варіанти здійснення композицій способів, представлені вище у вигляді (a)-(j2), включають в себе всі варіанти здійснення сполук, у тому числі такі варіанти здійснення, які є результатом комбінацій варіантів здійснення.

30 Термін "суб'єкт" (як альтернатива "пацієнт"), використовуваний у даному документі, стосується ссавця, який є об'єктом лікування, спостереження або експерименту. Ссавець може бути чоловічого або жіночого роду. Ссавець може бути одним або більше, вибраними з групи, що складається з людей, бичачих (наприклад, корів), свинячих (наприклад, свиней), овечих (наприклад, овець), козячих (наприклад, кіз), кіньських (наприклад, коней), псових (наприклад, домашніх собак), котячих (наприклад, домашніх кішок), зайцеподібних (кроликів), гризунів (наприклад, щурів або мишей), Просуон lotor (наприклад, енотів). У окремих варіантах здійснення суб'єктом є людина.

40 Використовуваний у даному описі термін "імунна відповідь" стосується будь-чого одного або більше з наступного: специфічної імунної відповіді, неспецифічної імунної відповіді, обох специфічної і неспецифічної імунних відповідей, уродженої відповіді, первинної імунної відповіді, набутого імунітету, вторинної імунної відповіді, імунної відповіді пам'яті, активації імунних клітин, проліферації імунних клітин, диференціації імунних клітин і експресії цитокінів. У деяких варіантах здійснення сполуку загальної формули (Ia), сполуку загальної формули (Ia'), сполуку загальної формули (Ib), сполуку загальної формули (Ib'), сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або фармацевтично прийнятну сіль вищевказаного вводять у комбінації з одним або більше додатковими терапевтичними агентами, що включають
45 противірусні сполуки, вакцини, призначені для стимуляції імунної відповіді на один або більше заданих антигенів, ад'юванти, антагоністи сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інші імуномодулятори, ліпіди, ліпосоми, пептиди, протиракові і хіміотерапевтичні агенти і т. д. У деяких варіантах здійснення сполуку загальної формули (Ia), сполуку загальної формули (Ia'), сполуку загальної формули (Ib), сполуку загальної формули (Ib'), сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або фармацевтично прийнятну сіль вищевказаного вводять у
50 комбінації з однією або більше додатковими композиціями, що включають противірусні сполуки, вакцини, призначені для стимуляції імунної відповіді на один або більше заданих антигенів, ад'юванти, антагоністи сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інші імуномодулятори, ліпіди, ліпосоми, пептиди, протиракові і хіміотерапевтичні агенти і т. д.

60

Сполуки

Термін "алкіл" стосується одновалентного насиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має число атомів вуглецю в заданому діапазоні. Так, наприклад, "C₁-C₆-алкіл" (або "C₁-C₆-алкіл") стосується будь-якого з гексильних і пентильних алкілізомерів, а також до н-, ізо-, втор- і трет-бутилу, н- і ізопропілу, етилу і метилу. Як інший приклад, "C₁₋₄-алкіл" стосується н-, ізо-, втор- і трет-бутилу, н- і ізопропілу, етилу і метилу.

Використовуваний у даному документі термін "алкілен" стосується двовалентного насиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має число атомів вуглецю в заданому діапазоні.

Використовуваний у даному документі термін "алкеніл" стосується одновалентного ненасиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має число атомів вуглецю в заданому діапазоні і містить один або більше подвійних зв'язків.

Використовуваний тут термін "алкенілен" стосується двовалентного ненасиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з прямим ланцюгом, що має число атомів вуглецю в зазначеному діапазоні і включає один або більше подвійних зв'язків.

Використовуваний у даному документі термін "алкініл" стосується одновалентного ненасиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з прямим або розгалуженим ланцюгом, що має число атомів вуглецю в заданому діапазоні і містить один або більше потрійних зв'язків.

Використовуваний у даному документі термін "алкінілен" стосується двовалентного ненасиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з прямим ланцюгом, що має число атомів вуглецю в заданому діапазоні і включає один або більше потрійних зв'язків.

Термін "галоген" (або "гало") стосується фтору, хлору, бромі і йоду (як альтернатива позначуваний фтор-, хлор-, бром- і йод- або F, Cl, Br і I).

Термін "галогеналкіл" стосується визначеної вище алкільної групи, у якій один або більше атомів водню заміщені галогеном. Так, наприклад, "C₁₋₆-галогеналкіл" (або "C₁-C₆-галогеналкіл") стосується описаної вище C₁-C₆ лінійної або розгалуженої алкільної групи з одним або більше галогеновими замісниками. Термін "фторалкіл" має аналогічне значення, за винятком того, що галогенові замісники обмежені фтором. Придатні фторалкіли включають ряд (CH₂)₀₋₄CF₃ (тобто трифторметил, 2, 2, 2-трифторетил, 3,3,3-трифтор-н-пропіл і т. д.).

Використовуваний у даному документі термін "галогеналкеніл" стосується визначеної вище алкенільної групи, у якій один або більше атомів водню заміщені галогеном.

Використовуваний у даному документі термін "галогеналкініл" стосується визначеної вище алкінільної групи, у якій один або більше атомів водню заміщені галогеном.

Використовуваний у даному документі термін "алкокси", один або в комбінації, включає в себе алкільну групу, зв'язану зі сполучним атомом кисню. Термін "алкокси" також включає в себе групи простого алкілового ефіру, де термін "алкіл" є таким, як визначено вище, і термін "простий ефір" означає дві алкільні групи з атомом кисню між ними. Приклади придатних алкоксигруп включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, метоксиметан (також називається "простий диметиловий ефір") і метоксіетан (також називається "простий етилметиловий ефір").

Використовуваний тут термін "циклоалкіл" стосується насиченого вуглеводню, що містить одне кільце, яке має задане число атомів вуглецю. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Використовувані у даному документі терміни "гетероцикл", "гетероцикліл" або "гетероциклічний" являють собою стабільне 3-6-членне моноциклічне кільце, яке є насиченим або ненасиченим і яке складається з атомів вуглецю і одного-двох гетероатомів, вибраних з групи, що складається з N, O і S. Гетероциклічне кільце може бути приєднане до будь-якого гетероатома або атома вуглецю, що приводить до утворення стабільної структури. Термін включає гетероарильні фрагменти. Приклади таких гетероциклічних елементів включають, без обмеження, азепініл, бензімідазоліл, бензізоксазоліл, бензофуразаніл, бензопіраніл, бензотіопіраніл, бензофурил, бензотіазоліл, бензотієніл, бензоксазоліл, хроманіл, цинолініл, дигідробензофурил, дигідробензотієніл, дигідробензотіопіраніл, дигідробензотіопіранілсульфон, 1,3-діоксоланіл, фурил, імідазолідиніл, імідазолініл, імідазоліл, індолініл, індоліл, ізохроманіл, ізоіндолініл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізотіазолідиніл, морфолініл, нафтиридиніл, оксадіазоліл, 2-оксаазепініл, оксазоліл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, піперидил, піперазиніл, піридил, піразиніл, піразолідиніл, піразоліл, піридазиніл, піримідиніл, піролідиніл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, хіноксалініл, тетрагідрофурил, тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохінолініл, тіаморфолініл, тіаморфолінілсульфоксид, тіазоліл, тіазолініл, тієнофурил, тієнотієніл, триазоліл тієніл.

Використовуваний у даному документі термін "конденсоване кільце" стосується циклічної групи, утвореної замісниками на окремих атомах у нерозгалуженому або розгалуженому алкані, або циклічної групи, утвореної замісниками на окремих атомах в іншому кільці.

Використовуваний у даному документі термін "спіроцикл" або "спіроциклічне кільце" стосується бічної циклічної групи, утвореної замісниками на одному атомі.

Якщо прямо не зазначене інше, усі наведені тут діапазони є включними: тобто діапазон включає в себе значення верхньої і нижньої меж діапазону, а також усі значення між ними. Як приклад, діапазони температур, відсотків, діапазони еквівалентів і таке інше, описані в даній заявці, включають верхній і нижній межі діапазону і будь-яке значення в континуумі між ними.

Числові значення, наведені в даному описі, і використання терміна "приблизно" можуть включати зміни $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$ і $\pm 20\%$ і їх числові еквіваленти.

Використовуваний у даному описі термін "один або більше" елементів включає один елемент, вибраний зі списку, а також суміші двох або більше елементів, вибраних зі списку.

У сполуках загальної формули (Ia), сполуках загальної формули (Ia'), сполуках загальної формули (Ib), сполуках загальної формули (Ib'), сполуках загальної формули (I), сполуках загальної формули (I') і фармацевтично прийнятних солях вищевказаного атома можуть бути присутні у своєму природному ізоотопному складі, або один або більше атомів можуть бути штучно збагачені конкретним ізоотопом, що має таке ж атомне число, але іншу атомну масу або масове число, які відрізняються від атомної маси або масового числа, які переважно зустрічаються в природі. Даний винахід має на увазі включення всіх придатних ізоотопних варіантів сполук загальної формули (Ia), сполук загальної формули (Ia'), сполук загальної формули (Ib), сполук загальної формули (Ib'), сполук загальної формули (I), сполук загальної формули (I') і фармацевтично прийнятних солей вищевказаного. Наприклад, різні ізоотопні форми водню (H) включають протій (^1H), дейтерій (^2H) і тритій (^3H). Протій є переважним ізоотопом водню, що зустрічається в природі. Збагачення дейтерієм може забезпечити певні терапевтичні переваги, такі як збільшення періоду напіввиведення *in vivo* або зменшення вимог до дозування, або може забезпечити сполуку, придатну як стандарт для характеристики біологічних зразків. Ізотопно збагачені сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') і фармацевтично прийнятні солі вищевказаного можуть бути одержані без надмірного експериментування звичайними методами, добре відомими фахівцям у даній галузі техніки, або способами, аналогічними тим, які описані в наведених тут схемах прикладах, з використанням придатних ізоотопно збагачених реагентів і/або проміжних сполук.

У окремих варіантах здійснення сполук загальної формули (Ia), сполук загальної формули (Ia'), сполук загальної формули (Ib), сполук загальної формули (Ib'), сполук загальної формули (I), сполук загальної формули (I') і фармацевтично прийнятних солей вищевказаного сполуки є ізоотопно збагаченими дейтерієм. В аспектах цих варіантів здійснення один або більше з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 і R^9 можуть включати дейтерій.

Як показано в загальних структурних формулах і структурах конкретних сполук, наведених у даному описі, пряма лінія в хіральному центрі включає обидва (R)- і (S)-стереоізомери і їх суміші. Також, якщо не зазначене інше (наприклад, 100 % очищена сполука), посилання на конкретну стереохімію у визначеному положенні визначає сполуку, що має зазначену стереохімію, але не виключає наявності стереоізомерів, що мають іншу стереохімію в зазначеному положенні.

Перерахування або опис конкретної сполуки у формулі винаходу (тобто виду сполук) без конкретного позначення стереоконфігурації або з таким позначенням для менше ніж всіх хіральних центрів означає, що це охоплює для таких непозначених хіральних центрів рацемат, рацемічні суміші, кожний індивідуальний енантіомер, діастереоізомерну суміш і кожний індивідуальний діастереомер сполуки, де такі форми можливі через присутність одного або більше асиметричних центрів. Розділення суміші стереоізомерів може бути виконане на проміжній стадії під час синтезу сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або фармацевтично прийнятної солі вищевказаного або може бути виконане після одержання кінцевого рацемічного продукту. Абсолютна стереохімія може бути визначена за допомогою рентгенівської кристалографії кристалічних продуктів або кристалічних проміжних сполук, які при необхідності піддають дериватизації реагентом, що містить стереогенний центр відомої конфігурації. Як альтернатива, абсолютна стереохімія може бути визначена за допомогою спектроскопічного аналізу вібраційного

кругового дихроїзму (VCD). Даний винахід включає всі такі ізомери, а також солі, сольвати (включаючи гідрати) і сольватовані солі таких рацематів, енантіомерів, діастереомерів, таутомерів і їх суміші.

Винахід включає всі можливі енантіомери і діастереомери і суміші двох або більше стереоізомерів, наприклад суміші енантіомерів і/або діастереомерів, у всіх співвідношеннях. Таким чином, енантіомери є об'єктом винаходу в енантіомерно чистій формі, як у формі лівообертальних, так і правообертальних антиподів, у формі рацематів і у формі сумішей двох енантіомерів у всіх співвідношеннях. У випадку цис/транс-ізомерії винахід включає як цис-форму, так і транс-форму, а також суміші цих форм у всіх співвідношеннях. Одержання індивідуальних стереоізомерів можна здійснити, при необхідності, за допомогою розділення суміші звичайними способами, наприклад за допомогою хроматографії або кристалізації, за допомогою використання стереохімічно однорідних вихідних матеріалів у синтезі або використовуючи стереоселективний синтез. Необов'язково дериватизацію можна провести перед розділенням стереоізомерів. Розділення суміші стереоізомерів може бути виконане на проміжній стадії під час синтезу сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули ' або фармацевтично прийнятної солі вищевказаного або може бути виконане після одержання кінцевого рацемічного продукту. Абсолютна стереохімія може бути визначена за допомогою рентгенівської кристаліграфії кристалічних продуктів або кристалічних проміжних сполук, які при необхідності піддають дериватизації реагентом, що містить стереогенний центр відомої конфігурації. Якщо не зазначені конкретні ізомер, сіль, сольват (включаючи гідрати) або сольватована сіль такого рацемата, енантіомера або діастереомеру, даний винахід включає всі такі ізомери, а також солі, сольвати (включаючи гідрати) і сольватовані солі таких рацематів, енантіомерів, діастереомерів і їх суміші.

Термін "сполука" стосується сполуки і, у деяких варіантах здійснення, у тому ступені, до якого вони є стабільними, будь-якого її гідрату або сольвату. Гідрат являє собою сполуку, що утворює комплекс з водою, а сольват являє собою сполуку, що утворює комплекс з розчинником, який може бути органічним розчинником або неорганічним розчинником.

"Стабільною" сполукою є сполука, яка може бути одержана і виділена і структура і властивості якої залишаються або можуть бути збережені по суті незмінними протягом періоду часу, достатнього для використання сполуки з метою, описаною у даному документі (наприклад, для терапевтичного введення суб'єкту). Сполуки даного винаходу обмежені стабільними сполуками, охоплюваними загальною формулою (Ia), загальною формулою (Ia'), загальною формулою (Ib), загальною формулою (Ib'), загальною формулою (I) і загальною формулою (I') або їх фармацевтично прийнятними солями.

Солі

Як зазначено вище, сполуки даного винаходу можна застосовувати у формі фармацевтично прийнятних солей. Фахівцям у даній галузі техніки будуть зрозумілі випадки, коли сполуки за винаходом можуть утворювати солі. Приклади таких сполук описані в даному документі шляхом посилання на можливі солі. Таке посилання призначене тільки для ілюстрації. Фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані зі сполуками для лікування пацієнтів. Однак солі, що не є фармацевтичними, можуть бути корисні при одержанні проміжних сполук.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі (включаючи внутрішню сіль, таку як цвітер-іон), яка має ефективність, аналогічну вихідній сполуці, і яка не є біологічно або іншим чином небажаною (наприклад, не є ні токсичною, ні іншим чином небезпечною для реципієнта). Таким чином, варіант здійснення винаходу стосується фармацевтично прийнятних солей сполук за винаходом. Термін "сіль (солі)", використовуваний у даному документі, позначає будь-яке з наступного: кислі солі, утворені неорганічними і/або органічними кислотами, а також основні солі, утворені неорганічними і/або органічними основами. Солі сполук за винаходом можуть бути одержані способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки, наприклад шляхом взаємодії сполуки за винаходом з деякою кількістю кислоти або основи, такою як еквівалентна кількість, у такому середовищі, у якому сіль осаджується, або у водному середовищі з наступною ліофілізацією.

Приклади кислотно-адитивних солей включають ацетати, аскорбати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, борати, бутирати, цитрати, камфорати, камфорсульфонати, фумарати, гідрохлориди, гідроброміди, гідройодиди, лактати, малеати, метансульфонати (мезилати), нафталінсульфонати, нітрати, оксалати, фосфати, пропіонати, саліцилати, сукцинати, сульфати, тартрати, тіоціанати, толуолсульфонати (також відомі як тозилати) і таке інше. Придатні солі включають кислотно-адитивні солі, які можуть, наприклад, бути утворені шляхом змішування розчину сполуки з розчином фармацевтично прийнятної кислоти, такої як

соляна кислота, сірчана кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота або бензойна кислота. Крім того, кислоти, які звичайно вважаються придатними для утворення фармацевтично прийнятних солей з основних фармацевтичних сполук, обговорюються, наприклад, в Stahl P. et al., Camille G. (eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002), Zurich: Wiley-VCH; Berge S. et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977), 66(1) 1-19; Gould P., International J. of Pharmaceutics (1986), 33 201-217; Anderson et al., The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; в The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. на відповідному веб-сайті). Ці документи включені в дану заявку за допомогою посилання.

Приклади основних солей включають амонієві солі, солі лужних металів, наприклад солі натрію, літію і калію, солі лужноземельних металів, наприклад кальцієві і магнієві солі, солі з органічними основами (наприклад, органічними амінами), як наприклад дициклогексиламін, трет-бутиламін, холін, і солі з амінокислотами, як, наприклад, аргінін, лізин і таке інше. Основні азотовмісні групи можуть бути кватернізовані агентами, такими як нижчі алкілгалогеніди (наприклад, метил-, етил- і бутилхлориди, -броміди і -йодиди), діалкілсульфати (наприклад, диметил-, діетил- і дибутилсульфати), доБроланцюжкові галогеніди (наприклад, децил-, лаурил- і стеарилхлориди, -броміди і йодиди), аралкілгалогеніди (наприклад, бензил- і фенетилброміди) і інші. Сполуки, що містять кислотний фрагмент, можуть бути змішані з придатними фармацевтично прийнятними солями для одержання, наприклад, солей лужних металів (наприклад, солей натрію або калію), солей лужноземельних металів (наприклад, солей кальцію або магнію) і солей, утворених придатними органічними лігандами, такими як солі четвертинного амонію. Крім того, у випадку присутності кислотної (-COOH) або спиртової групи, фармацевтично прийнятні складні ефіри можуть використовуватися для зміни характеристик розчинності або гідролізу сполуки.

Мається на увазі, що всі такі кислотні солі і основні солі є фармацевтично прийнятними солями в межах обсягу винаходу, і всі кислотні і основні солі вважаються еквівалентними вільним формам відповідних сполук для цілей винаходу.

Крім того, коли сполука за винаходом містить як основний фрагмент, такий як, без обмеження, аліфатичний первинний, вторинний, третинний або циклічний амін, ароматичний або гетероариламін, піридин або імідазол, так і кислотний фрагмент, такий як, без обмеження, тетразол або карбонова кислота, - можуть бути одержані цвітер-іони (внутрішні солі), які включаються в термін "сіль (солі)", використовуваний у даному документі. Зрозуміло, що деякі сполуки за винаходом можуть існувати у цвітер-іонній формі, що має як аніонні, так і катіонні центри в одній і тій же сполуці і сумарний нейтральний заряд. Такі цвітер-іони включені в обсяг винаходу.

Способи одержання сполук

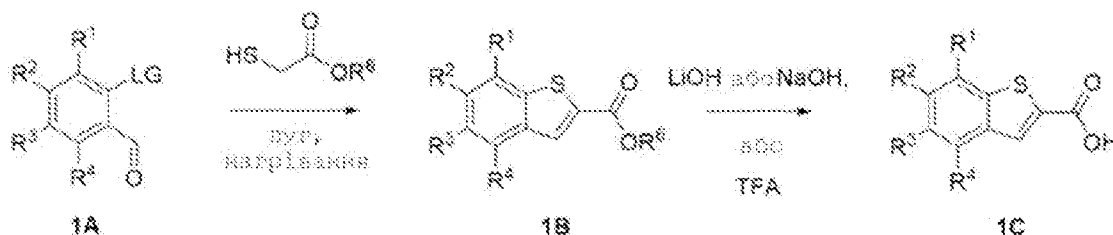
Декілька способів одержання сполук загальної формули (Ia), сполук загальної формули (Ia'), сполук загальної формули (Ib), сполук загальної формули (Ib'), сполук загальної формули (I), сполук загальної формули (I') і фармацевтично прийнятних солей вищевказаного описано в представлених нижче схемах і прикладах. Вихідні матеріали і проміжні продукти придбавалися з комерційних джерел, виготовлялися за відомими методиками або проілюстровані іншим чином. У деяких випадках порядок проведення стадій у схемах реакцій може бути змінений для полегшення реакції або для попередження утворення небажаних продуктів реакції.

У представлених нижче способах і схемах LG означає групу, що видаляється, яка може бути галогенідною або трифлатною групою. Змінні R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁸ і X² мають таке ж значення, як було зазначено вище.

Спосіб 1

Бензо[b]тіофен-2-карбонові кислоти b і їх фармацевтично прийнятні солі звичайно одержують з орто-галогенбензальдегідів. Послідовність починається з обробки складним ефіром альфа-тіооцтової кислоти в лужних умовах. Складний ефір в одержаній сполуці розщеплювали до карбонової кислоти в лужних умовах з одержанням бажаної заміщеної бензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти 1C.

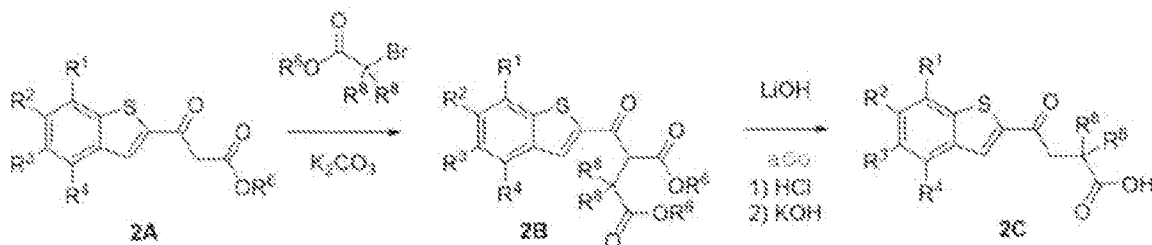
Схема 1



Спосіб 2

Інший спосіб одержання бензо[*b*]тіофен-2-карбонових кислот і їх фармацевтично прийнятних солей докладно представлений на схемі 2. Послідовність починається з бензо[*b*]тіофену, заміщеного в положенні 2 відповідною 1,3-дикарбонільною групою, такою як складний бета-кетоефір. Він реагував зі складним альфа-галогенефіром у лужних умовах, даючи заміщення в положенні 2 алкільного ланцюга. Потім обидва складні ефіри гідролізували в кислих або лужних умовах; при подальшому впливі лужних умов карбонова кислота, відповідна складному ефіру у вихідному матеріалі, піддавалася декарбоксилюванню з одержанням бажаної бензо[*b*]тіофенкетокислоти 2C.

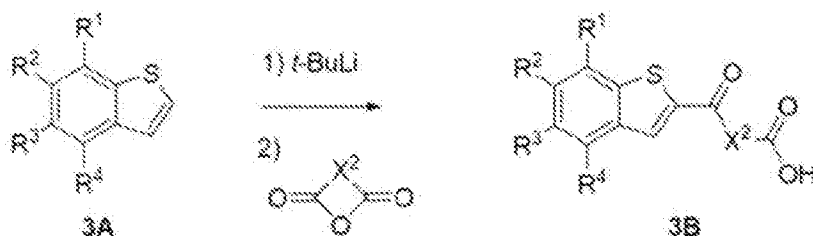
Схема 2



Спосіб 3

Інший спосіб одержання бензо[*b*]тіофен-2-карбонових кислот і їх фармацевтично прийнятних солей докладно представлений на схемі 3. Послідовність починається з бензо[*b*]тіофену без заміщення в положенні 2. Його обробляли трет-бутиллітєм з наступним додаванням ангідриду циклічної кислоти з одержанням бажаного продукту 4-кетокрбонкової кислоти 3B.

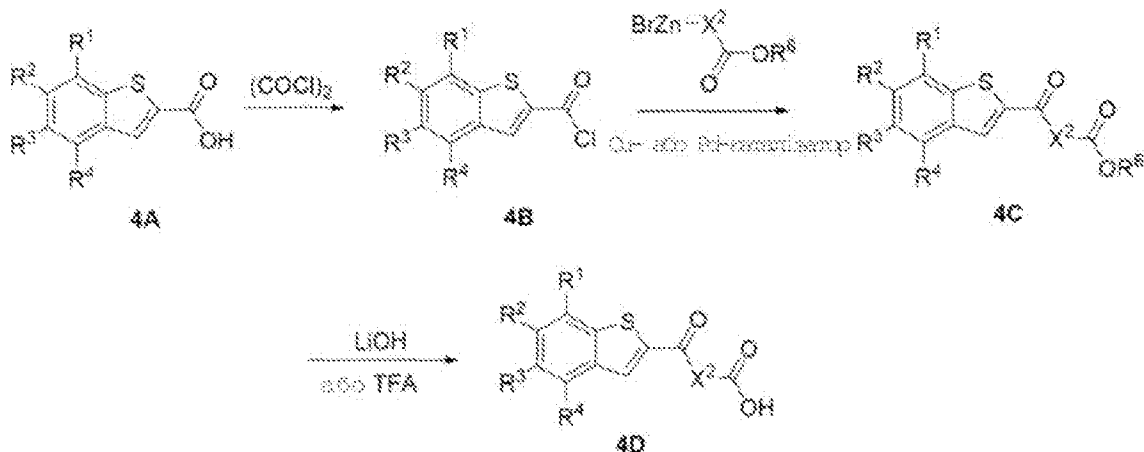
Схема 3



Спосіб 4

Інший спосіб одержання бензо[*b*]тіофен-2-карбонових кислот і їх фармацевтично прийнятних солей докладно представлений на схемі 4. Послідовність починається з бензо[*b*]тіофену, заміщеного карбоною кислотою в положенні 2. Його обробляли оксалілхлоридом/дихлорметаном. Одержаний хлорангідрид кислоти вступав у реакцію з алкілцинковим реагентом, що звичайно містить складний ефір, з використанням перехідного металу, такого як мідь або паладій, для опосередкування зв'язування. Потім складний ефір розщеплювали в основних або кислотних умовах з одержанням бажаної бензо[*b*]тіофен-гамма-кетокислоти 4D.

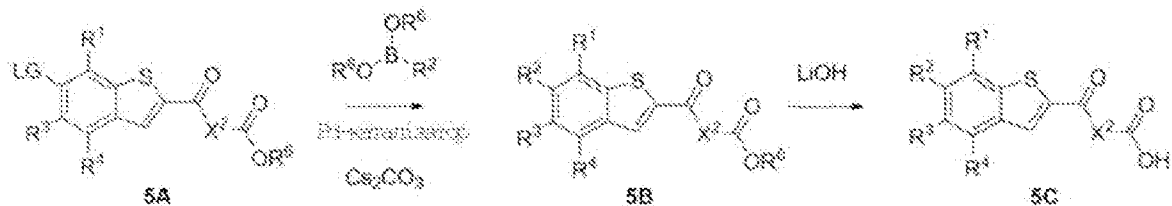
Схема 4



Спосіб 5

- 5 Інший спосіб одержання бензо[*b*]тіофен-2-карбонових кислот і їх фармацевтично прийнятних солей докладно представлений на схемі 5. Послідовність починається з бензо[*b*]тіофену, заміщеного в положенні 2 складним гамма-кетоефіром і галогенідом або трифлатом на бензо[*b*]тіофені. Його обробляли складним бороновим ефіром, кислотою або трифторборатною сіллю з паладієвим каталізатором у водних лужних умовах. Потім складний ефір в одержаній сполуці розщеплювали до карбонової кислоти в лужних умовах з одержанням бажаного заміщеного бензо[*b*]тіофену 5C. Наступна схема показує введення замісника R², але цей же загальний спосіб заміщення можна одержати з визначеними замісниками R³, а також при використанні відповідного субстрату з відповідним чином розміщеною LG.

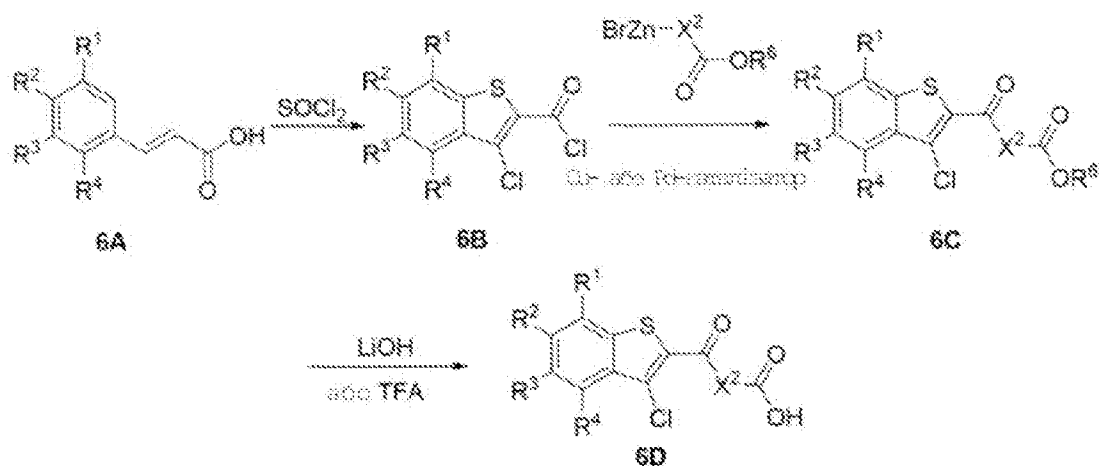
Схема 5



Спосіб 6

- 15 Інший спосіб одержання бензо[*b*]тіофен-2-карбонових кислот і їх фармацевтично прийнятних солей включає циклізацію коричної кислоти в присутності тіонілхлориду. Одержаний хлорангідрид кислоти вступав у реакцію з алкілцинковим реагентом, що звичайно містить складний ефір, з використанням перехідного металу, такого як мідь або паладій, для опосередкування зв'язування.
- 20 Потім складний ефір розщеплювали в основних або кислотних умовах з одержанням бажаної бензо[*b*]тіофен-гамма-кетокислоти 6D.

Схема 6

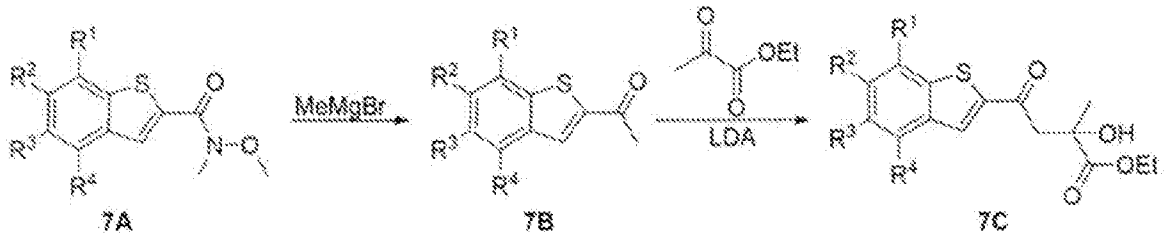


Спосіб 7

Інший спосіб одержання бензо[*b*]тіофен-2-карбонових кислот і їх фармацевтично прийнятних солей докладно представлений на схемі 7. Послідовність починається з реакції

Гриньяра з амідом Вайнреба 7А з одержанням метилкетону 7В. Депротонування кетону за допомогою LDA з наступним додаванням етилпірвату дає 7С.

Схема 7



Способи використання

Описані тут сполуки, що мають терапевтичні застосування, такі як сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I'), сполуки прикладів 1-54 і фармацевтично прийнятні солі вищевказаного можуть вводитися пацієнту з метою індукування імунної відповіді, індукування вироблення STING-залежних цитокінів і/або індукування протипухлинної активності. Термін "введення" і його варіанти (наприклад, "вводити" сполуку) означають надання сполуки індивідууму, що потребує лікування.

Коли сполука надається в комбінації з одним або більше додатковими активними агентами (наприклад, протівірусними агентами, придатними для лікування ВІЛ-інфекції, або протипухлинними агентами для лікування раку), "введення" і його варіанти слід розуміти як такі, що включають одночасне і послідовне надання сполуки або солі і інших агентів.

Описані в даному документі сполуки можуть бути агоністами STING. Ці сполуки потенційно корисні для лікування захворювань або порушень, включаючи, без обмеження, порушення клітинної проліферації. Порушення клітинної проліферації включають, без обмеження, рак, доброякісний папіломатоз, гестаційні трофобластичні захворювання і доброякісні неопластичні захворювання, такі як шкірна папілома (бородавки) і генітальна папілома.

У конкретних варіантах здійснення захворювання або порушення, що підлягає лікуванню, являє собою порушення клітинної проліферації. У деяких варіантах здійснення порушення клітинної проліферації являє собою рак. У окремих варіантах здійснення рак вибраний з раку головного і спинного мозку, раку голови і шиї, лейкозу і раку крові, раку шкіри, раку репродуктивної системи, раку шлунково-кишкового тракту, раку печінки і жовчних шляхів, раку нирок і сечового міхура, раку кісток, раку легенів, злоякісної мезотеліоми, сарком, лімфом, раку залоз, раку щитовидної залози, пухлин серця, ембріональноклітинних пухлин, злоякісних нейроендокринних (карциноїдних) пухлин, раку середнього відділу шлунково-кишкового тракту і раку з невідомою первинною локалізацією (тобто ракових захворювань, при яких виявлений рак, що метастазував, але локалізація вихідного раку невідома). У окремих варіантах здійснення рак присутній у дорослого пацієнта; у додаткових варіантах здійснення рак присутній у педіатричного пацієнта. У окремих варіантах здійснення рак пов'язаний зі СНІДом.

У конкретних варіантах здійснення рак вибраний з раку головного і спинного мозку. У окремих варіантах здійснення рак вибирають з групи, що складається з анапластичних астроцитом, гліобластом, астроцитом і естезіонейробластом (також відомих як нюхові бластоми). У окремих варіантах здійснення рак головного мозку вибирають з групи, що складається з астроцитарної пухлини (наприклад, пілоцитарної астроцитомі, субependимальної гігантоклітинної астроцитомі, дифузійної астроцитомі, плеоморфної ксаноастроцитомі, анапластичної астроцитомі, астроцитомі, гігантоклітинної гліобластомі, гліобластомі, вторинної гліобластомі, первинної гліобластомі у дорослих і педіатричної первинної гліобластомі), олігодендрогліальної пухлини (наприклад, олігодендрогліоми і анапластичної олігодендрогліоми), олігоастроцитарної пухлини (наприклад, олігоастроцитомі і анапластичної олігоастроцитомі), епендимомі (наприклад, міксопапілярної епендимомі і анапластичної епендимомі); медулобластомі, примітивної нейроектодермальної пухлини, шваномі, менінгіоми, атипової менінгіоми, анапластичної менінгіоми, аденоми гіпофіза, гліоми стовбура головного мозку, мозочкової астроцитомі, церебральної астоцитомі/злоякісної гліоми, гліоми зорового шляху і гіпоталамуса і первинної лімфоми центральної нервової системи. У конкретних випадках цих варіантів здійснення рак головного мозку вибирають з групи, що складається з

гліоми, мультиформної гліобластоми, парагангліоми супратенторіальних первинних нейроектодермальних пухлин (sPNET).

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з раку голови і шиї, у тому числі раку носоглотки, раку носової порожнини і навколососової пазухи, гіпофарингеального раку, раку порожнини рота (наприклад, сквамозноклітинних карцином, лімфом і сарком), раку губ, орофарингеального раку, раку слинних залоз, раку гортані (наприклад, сквамозноклітинних карцином гортані, рабдоміосарком) і раку ока або очного раку. У окремих варіантах здійснення очний рак вибирають з групи, що складається з внутрішньоочної меланоми і ретинобластоми.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з лейкомії і раку крові. У окремих варіантах здійснення рак вибирають з групи, що складається з мієлопроліферативних новоутворень, мієлодиспластичних синдромів, мієлодиспластичних/мієлопроліферативних новоутворень, гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мієлодиспластичного синдрому (MDS), хронічного мієлолейкозу (CML), мієлопроліферативного новоутворення (MPN), пост-MPN AML, пост-MDS AML, del(5q)-асоційованого MDS високого ризику або AML, хронічного мієлогенного лейкозу в бластній фазі, ангіоімунобластної лімфоми, гострого лімфобластного лейкозу, гістіоцитозу з клітин Лангерганса, волосатоклітинного лейкозу і новоутворень плазматичних клітин, у тому числі плазмоцитом і множинних мієлом. Згадувані тут лейкози можуть бути гострими або хронічними.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з раку шкіри. У окремих варіантах здійснення рак шкіри вибирають з групи, що складається з меланоми, сквамозноклітинного раку і раку базальних клітин.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з раку репродуктивної системи. У окремих варіантах здійснення рак вибирають з групи, що складається з раку молочної залози, раку шийки матки, раку піхви, раку яєчників, раку передміхурової залози, раку статевого члена і раку яєчка. У конкретних випадках цих варіантів здійснення рак являє собою рак молочної залози, вибраний з групи, що складається з карцином проток і філоїдних пухлин. У конкретних випадках цих варіантів здійснення рак молочної залози може являти собою рак молочної залози у чоловіків або рак молочної залози у жінок. У конкретних випадках цих варіантів здійснення рак являє собою рак шийки матки, вибраний з групи, що складається зі сквамозноклітинних карцином і аденокарцином. У конкретних випадках цих варіантів здійснення рак являє собою рак яєчників, вибраний з групи, що складається з видів епітеліального раку.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з ракових захворювань шлунково-кишкової системи. У окремих варіантах здійснення рак вибирають з групи, що складається з раку стравоходу, раку шлунково-кишкового тракту (також відомий як рак шлунка), шлунково-кишкових карциноїдних пухлин, раку підшлункової залози, раку жовчного міхура, колоректального раку і анального раку. У випадках цих варіантів здійснення рак вибирають з групи, що складається зі сквамозноклітинних карцином стравоходу, аденокарцином стравоходу, аденокарцином шлунка, шлунково-кишкових карциноїдних пухлин, шлунково-кишкових стромальних пухлин, лімфом шлунка, шлунково-кишкових лімфом, солідних псевдопапілярних пухлин підшлункової залози, панкреатобластоми, пухлин острівцевих клітин, карцином підшлункової залози, що включають ацинозноклітинні карциноми і протокові аденокарциноми, аденокарцином жовчного міхура, колоректальних аденокарцином і анальних сквамозноклітинних карцином.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з раку печінки і жовчних шляхів. У окремих варіантах здійснення рак являє собою рак печінки (також відомий як гепатоцелюлярна карцинома). У окремих варіантах здійснення рак являє собою рак жовчних шляхів (також відомий як холангіокарцинома); у випадках таких варіантів здійснення рак жовчних шляхів вибирають з групи, що складається з внутрішньопечінкової холангіокарциноми і позапечінкової холангіокарциноми.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з раку нирки і сечового міхура. У окремих варіантах здійснення рак являє собою рак нирки, вибраний з групи, що складається з нирковоклітинного раку, пухлин Вільмса і перехідноклітинного раку. У окремих варіантах здійснення рак являє собою рак сечового міхура, вибраний з групи, що складається з уротеліальної карциноми (перехідноклітинної карциноми), сквамозноклітинних карцином і аденокарцином.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з ракових захворювань кісток. У окремих варіантах здійснення рак кісток вибирають з групи, що складається з остеосаркоми, злоякісної фіброзної гістіоцитоми кістки, саркоми Юінга, хордоми (раку кістки уздовж хребта).

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з раку легенів. У окремих варіантах здійснення рак легенів вибирають з групи, що складається з недрібноклітинного раку легені, дрібноклітинного раку легені, бронхіальних пухлин і плевролегеневих бластом.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають зі злоякісної мезотеліоми. У окремих варіантах здійснення рак вибирають з групи, що складається з епітеліальної мезотеліоми і саркоматоїдів.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з сарком. У окремих варіантах здійснення саркому вибирають з групи, що складається з центральної хондросаркоми, центральної і періостальної хондроми, фібросаркоми, світлоклітинної саркоми сухожильної піхви і саркоми Капоші.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з лімфом. У окремих варіантах здійснення рак вибирають з групи, що складається з лімфоми Ходжкіна (наприклад, клітин Ріда-Штернберга), неходжкінської лімфоми (наприклад, дифузійної В-великоклітинної лімфоми, фолікулярної лімфоми, грибоподібного мікозу, синдрому Сезарі, первинної лімфоми центральної нервової системи), шкірних Т-клітинних лімфом, первинних лімфом центральної нервової системи.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з раку залоз. У окремих варіантах здійснення рак вибирають з групи, що складається з адренокортикального раку (також відомого як адренокортикальна карцинома або рак кори надниркових залоз), феохромоцитом, парагангліом, пухлин гіпофіза, тимоми і тимічних карцином.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з раку щитовидної залози. У окремих варіантах здійснення рак щитовидної залози вибирають з групи, що складається з медулярних карцином щитовидної залози, папілярних карцином щитовидної залози і фолікулярних карцином щитовидної залози.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з ембріональноклітинних пухлин. У окремих варіантах здійснення рак вибирають з групи, що складається зі злоякісних екстракраніальних ембріональноклітинних пухлин і злоякісних екстрагонадних ембріональноклітинних пухлин. У конкретних випадках цих варіантів здійснення злоякісні екстрагонадні ембріональноклітинні пухлини вибирають з групи, що складається з несеміном і семіном.

У конкретних варіантах здійснення рак вибирають з пухлин серця. У окремих варіантах здійснення пухлину серця вибирають з групи, що складається зі злоякісної тератоми, лімфоми, рабдоміосаркоми, ангіосаркоми, хондросаркоми, дитячої фібросаркоми і синовіальної саркоми.

У конкретних варіантах здійснення порушення клітинної проліферації вибирають з доброякісного папіломатозу, доброякісних неопластичних захворювань і гестаційних трофобластичних захворювань. У окремих варіантах здійснення доброякісне неопластичне захворювання вибирають зі шкірної папіломи (бородавки) і генітальної папіломи. У окремих варіантах здійснення гестаційне трофобластичне захворювання вибирають з групи, що складається з міхурового заносу гестаційних трофобластичних новоутворень (наприклад, інвазивних міхурових заносів, хоріокарцином, плацентарних трофобластичних пухлин і епітеліоїдних трофобластичних пухлин).

Використовувані в даному документі терміни "лікування" і "лікувати" стосуються всіх процесів, які можуть являти собою уповільнення, переривання, затримання, контроль або припинення захворювання або порушення, описаного в даному документі. Ці терміни не обов'язково вказують на повне усунення всіх симптомів захворювання або порушення.

Терміни "введення" і/або "введення сполуки" слід розуміти як такі, що включають надання сполуки, описаної в даній заявці, або фармацевтично прийнятної солі і зазначених вище композицій суб'єкту.

Кількість сполуки, що вводиться суб'єкту, є достатньою для індукування імунної відповіді і/або індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта. У варіанті здійснення кількість сполуки може бути "ефективною кількістю" або "терапевтично ефективною кількістю", так що сполука, що розглядається, вводиться в кількості, яка буде викликати, відповідно, біологічну або медичну (тобто призначену для лікування) відповідь на рівні тканини, на системному рівні, у тварини або людини, одержання якої домагається дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист. Ефективна кількість не обов'язково визначається з урахуванням токсичності і безпеки, пов'язаних з введенням сполуки.

Ефективна кількість сполуки може змінюватися залежно від конкретної вибраної сполуки (наприклад, з урахуванням активності, ефективності і/або періоду напіввиведення сполуки); вибраного шляху введення; стану, що підлягає лікуванню; тяжкості стану, що підлягає лікуванню; віку, розміру, ваги і фізичного стану суб'єкта, що підлягає лікуванню; історії хвороби

суб'єкта, що підлягає лікуванню; тривалості лікування; характеру паралельної терапії; необхідного терапевтичного ефекту і аналогічних факторів і звичайно може бути визначена кваліфікованим фахівцем.

Описані в даній заявці сполуки можна вводити будь-яким придатним способом, включаючи пероральне і парентеральне введення. Парентеральне введення звичайно здійснюють шляхом ін'єкції або інфузії, що включає внутрішньовенну, внутрішньом'язову і підшкірну ін'єкцію або інфузію.

Описані в даній заявці сполуки можна вводити однократно або відповідно до режиму дозування, при якому декілька доз вводять через різні проміжки часу протягом визначеного періоду часу. Наприклад, дози можна вводити один, два, три або чотири рази на день. Дози можна вводити доти, поки не буде досягнутий необхідний терапевтичний ефект, або протягом необмеженого проміжку часу для збереження бажаного терапевтичного ефекту. Придатні схеми дозування для описаної в даній заявці сполуки залежать від фармакокінетичних властивостей цієї сполуки, таких як абсорбція, розподіл і період напіввиведення, які можуть бути визначені кваліфікованим фахівцем. Крім того, придатні режими дозування, включаючи тривалість таких режимів для введення описаних у даній заявці сполук, залежать від захворювання або стану, що підлягає лікуванню, тяжкості захворювання або стану, віку і фізичного стану суб'єкта, що підлягає лікуванню, історії хвороби суб'єкта, що підлягає лікуванню, характеру паралельної терапії, бажаного терапевтичного ефекту і подібних факторів у межах знань і досвіду кваліфікованого фахівця. Крім того, фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що придатні режими дозування можуть вимагати коректування з урахуванням реакції окремого суб'єкта на режим дозування або з перебігом часу, у міру зміни стану окремого суб'єкта. Типові добові дози можуть варіювати залежно від конкретного вибраного способу введення.

Один з варіантів здійснення даного винаходу пропонує спосіб лікування порушення клітинної проліферації, який включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або фармацевтично прийнятної солі вищевказаного суб'єкту, що потребує лікування. У варіантах здійснення захворювання або порушення, що підлягає лікуванню, являє собою порушення клітинної проліферації. В аспектах цих варіантів здійснення порушення клітинної проліферації являє собою рак. У додаткових аспектах цих варіантів здійснення рак вибирають з раку головного і спинного мозку, раку голови і шиї, лейкозу і раку крові, раку шкіри, раку репродуктивної системи, раку шлунково-кишкового тракту, раку печінки і жовчних шляхів, раку нирок і сечового міхура, раку кісток, раку легенів, злоякісної мезотеліоми, сарком, лімфом, раку залоз, раку щитовидної залози, пухлин серця, ембріональноклітинних пухлин, злоякісних нейроендокринних (карциноїдних) пухлин, раку середнього відділу шлунково-кишкового тракту і раку з невідомою первинною локалізацією.

В одному варіанті здійснення в даному документі описане використання сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або фармацевтично прийнятної солі вищевказаного в терапії. Сполуку можна використовувати в способі індукування імунної відповіді і/або індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу у суб'єкта, такого як ссавець, що потребує такого інгібування, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки.

В одному варіанті здійснення в даному документі описана фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку загальної формули (Ia), щонайменше одну сполуку загальної формули (Ia'), щонайменше одну сполуку загальної формули (Ib), щонайменше одну сполуку загальної формули (Ib'), щонайменше одну сполуку загальної формули (I), щонайменше одну сполуку загальної формули (I') або щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль вищевказаного, для використання в потенційному лікуванні для індукування імунної відповіді і/або індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу.

В одному варіанті здійснення в даному документі описане використання сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або фармацевтично прийнятної солі вищевказаного для виготовлення лікарського засобу з метою індукування імунної відповіді і/або індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу. У варіантах здійснення захворювання або порушення, що підлягає лікуванню, являє собою порушення клітинної проліферації. В аспектах цих варіантів здійснення порушення клітинної проліферації являє собою рак. У додаткових аспектах цих варіантів здійснення рак вибирають з раку головного і спинного мозку, раку голови і шиї, лейкозу і раку крові, раку шкіри,

раку репродуктивної системи, раку шлунково-кишкового тракту, раку печінки і жовчних шляхів, раку нирок і сечового міхура, раку кісток, раку легенів, злоякісної мезотеліоми, сарком, лімфом, раку залоз, раку щитовидної залози, пухлин серця, ембріональноклітинних пухлин, злоякісних нейроендокринних (карциноїдних) пухлин, раку середнього відділу шлунково-кишкового тракту і раку з невідомою первинною локалізацією.

Композиції

Використовуваний у даному документі термін "композиція" включає лікарську форму, яка містить визначену сполуку у визначеній кількості, а також будь-яку лікарську форму, яку одержують, прямо або опосередковано, у результаті комбінації зазначеної сполуки у визначеній кількості. Мається на увазі, що цей термін включає лікарську форму, яка містить сполуку загальної формули (Ia), сполуку загальної формули (Ia'), сполуку загальної формули (Ib), сполуку загальної формули (Ib'), сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або фармацевтично прийнятну сіль вищевказаного і один або більше число фармацевтично прийнятних носіїв або ексципієнтів. Відповідно, композиції за даним винаходом включають будь-яку композицію, одержану шляхом змішування сполуки даного винаходу з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами. Під "фармацевтично прийнятним" мається на увазі, що носії або ексципієнти сумісні зі сполукою, описаною у даному документі, а також з іншими інгредієнтами композиції.

З метою індукування імунної відповіді і/або індукування вироблення STING-залежних інтерферонів I типу, сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або фармацевтично прийнятні солі вищевказаного можна вводити за допомогою засобів, які забезпечують контакт активного агента з ділянкою впливу цього агента. Сполуки можуть бути введені за допомогою звичайних засобів, доступних для використання в комбінації з фармацевтичними речовинами, або у вигляді окремих терапевтичних агентів, або в комбінації терапевтичних агентів. Сполуки можуть бути введені окремо, але звичайно їх вводять з фармацевтичним носієм, вибраним, виходячи з вибраного способу введення і стандартної фармацевтичної практики.

В одному варіанті здійснення в даному документі описана композиція, яка містить сполуку загальної формули (Ia), сполуку загальної формули (Ia'), сполуку загальної формули (Ib), сполуку загальної формули (Ib'), сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або фармацевтично прийнятну сіль вищевказаного і один або більше число фармацевтично прийнятних носіїв або ексципієнтів. Композиція може бути приготовлена і упакована в об'ємну форму, з якої може бути витягнута ефективна кількість сполуки за винаходом і потім надана суб'єкту, наприклад, у вигляді порошку або сиропу. Як альтернатива, композиція може бути приготовлена упакована у вигляді стандартної лікарської форми, у якій кожна фізично дискретна одиниця містить терапевтично ефективну кількість сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або фармацевтично прийнятної солі вищевказаного.

Описані в даній заявці сполуки і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач (наповнювачі), як правило, повинні бути складені в лікарську форму, адаптовану для введення суб'єкту згідно з необхідним шляхом введення. Наприклад, лікарські форми включають форми, адаптовані для (1) перорального введення, такі як таблетки, капсули, капсулоподібні таблетки, пігулки, пастилки, порошки, сиропи, еліксири, суспензії, розчини, емульсії, саше і крохмальні капсули; і (2) парентерального введення, такі як стерильні розчини, суспензії і порошки для приготування розчину. Придатні фармацевтично прийнятні носії або ексципієнти будуть варіювати залежно від конкретної вибраної лікарської форми. Крім того, придатні фармацевтично прийнятні носії або ексципієнти можуть бути вибрані з урахуванням визначеної функції, яку вони можуть виконувати в композиції. Наприклад, деякі фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі можуть бути вибрані з урахуванням їх здатності полегшувати одержання однорідних лікарських форм. Деякі фармацевтично прийнятні носії або ексципієнти можуть бути вибрані з урахуванням їх здатності полегшувати одержання стабільних лікарських форм. Деякі фармацевтично прийнятні носії або ексципієнти можуть бути вибрані з урахуванням їх здатності полегшувати перенесення або транспортування описаної в даній заявці сполуки після введення суб'єкту з одного органа або частини тіла в інший орган або іншу частину тіла. Деякі фармацевтично прийнятні носії або ексципієнти можуть бути вибрані з урахуванням їх здатності поліпшувати додержання пацієнтом режиму лікування.

Придатні фармацевтично прийнятні наповнювачі включають наступні типи ексципієнтів: розріджувачі, лубриканти, зв'язуючі речовини, розпушувачі, наповнювачі, гліданти, гранулюючі

агенти, агенти для нанесення покриття, змочувальні агенти, розчинники, співрозчинники, суспензуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, смакові добавки, речовини, що маскують смак, барвники, антигрудкувачі, зволожуючі агенти, хелатуючі агенти, пластифікатори, агенти, що підвищують в'язкість, антиоксиданти, консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини і буферні агенти.

Фахівець має знання і навички в даній галузі для вибору придатних фармацевтично прийнятних носіїв і ексципієнтів у відповідних кількостях для використання в композиціях винаходу. Крім того, є ряд ресурсів, доступних кваліфікованому фахівцю, у яких описані фармацевтично прийнятні носії і ексципієнти і які можуть бути корисними при виборі придатних фармацевтично прийнятних носіїв і ексципієнтів. Приклади включають Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), і The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Композиції даного винаходу одержують методами і способами, відомими фахівцям у даній галузі. Деякі методи, звичайно використовувані в даній галузі, описані в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

В одному варіанті здійснення винахід стосується твердої пероральної лікарської форми, такої як таблетка або капсула, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або фармацевтично прийнятної солі вищевказаного і розріджувач або наповнювач. Придатні розріджувачі і наповнювачі включають лактозу, сахарозу, декстрозу, маніт, сорбіт, крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і прежелатинізований крохмаль), целюлозу і її похідні (наприклад, мікрокристалічну целюлозу), сульфат кальцію і двоосновний фосфат кальцію. Тверда пероральна лікарська форма може додатково містити зв'язуюче. Придатні зв'язуючі включають крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і прежелатинізований крохмаль), желатин, аравійську камедь, альгінат натрію, альгінову кислоту, трагакант, гуарову камедь, повідон і целюлозу і її похідні (наприклад, мікрокристалічну целюлозу). Тверда пероральна лікарська форма може додатково містити розпушувач. Придатні розпушувачі включають кросповідон, натрійкрохмальгліколят, кроскармелозу, альгінову кислоту і натрійкарбоксиметилцелюлозу. Тверда пероральна лікарська форма може додатково містити лубрикант. Придатні лубриканти включають стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію і тальк.

Якщо необхідно, склади для дозованих форм для перорального введення можуть бути мікрокапсульовані. Композиція також може бути приготовлена для пролонгованого або уповільненого вивільнення, наприклад, шляхом покривання або заливання матеріалу у вигляді частинок полімерами, воском або тому подібним.

Описані в даній заявці сполуки також можуть бути зв'язані з розчинними полімерами як цільовими носіями лікарського засобу. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, співполімер пірану, полігідроксипропілметакриламідфенол, полігідроксietиласпартамідфенол або поліетиленоксидполілізін, заміщений залишками пальмітоїлу. Крім того, сполуки за винаходом можуть бути зв'язані з класом біодеградуваних полімерів, застосовуваних для досягнення контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад полімолочною кислотою, поліепсилонкапролактоном, полігідроксимасляною кислотою, складними поліортоєфірами, поліацеталами, полідігідропіранами, поліціанакрилатами і зшитими або амфіпатичними блок-співполімерами гідрогелів.

В одному варіанті здійснення винахід стосується рідкої лікарської форми для перорального введення. Рідини для перорального введення, такі як розчини, сиропи і еліксири, можуть бути одержані в одиничній дозованій формі, такій, що задана кількість містить попередньо визначену кількість описаної в даній заявці сполуки або її фармацевтично прийнятної солі. Сиропи можуть бути одержані розчиненням сполуки за винаходом в придатним чином ароматизованому водному розчині; еліксири одержують шляхом використання нетоксичного алкогольного носія. Суспензії можуть бути складені шляхом диспергування описаної в даній заявці сполуки в нетоксичному носії. Також можуть бути додані солюбілізатори і емульгатори, такі як етоксировані ізостеарилові спирти і складні ефіри поліоксietиленсорбітолу, консерванти, смакові добавки, такі як олія перцевої м'яти або інші натуральні підсолоджувачі, або сахарин або інші штучні підсолоджувачі, і таке інше.

В одному варіанті здійснення винахід стосується композицій для парентерального введення. Композиції, адаптовані для парентерального введення, включають водні і неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати і розчинені

речовини, завдяки яким композиція стає ізотонічною крові передбачуваного реципієнта; і водні і неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуючі агенти і загусники. Композиції можуть бути представлені в однодозових або багатовдозових контейнерах, наприклад герметично закритих ампулах і флаконах, і можуть зберігатися у висушеному виморожуваному (ліофілізованому) стані, що вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад води для ін'єкцій, безпосередньо перед використанням. Екстемпоральні ін'єкційні розчини і суспензії можуть бути одержані зі стерильних порошків, гранул і таблеток.

Комбінації

Сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') і/або фармацевтично прийнятні солі вищевказаного можуть бути введені в комбінації з одним або більше додатковими активними агентами. У варіантах здійснення одна або більше сполук загальної формули (Ia), одна або більше сполук загальної формули (Ia'), одна або більше сполук загальної формули (Ib), одна або більше сполук загальної формули (Ib'), одна або більше сполук загальної формули (I), одна або більше сполук загальної формули (I') або одна або більше фармацевтично прийнятних солей вищевказаного і один або більше додаткових активних агентів можуть вводитися спільно. Додатковий активний агент (агенти) може вводитися в одній лікарській формі зі сполукою загальної формули (Ia), сполукою загальної формули (Ia'), сполукою загальної формули (Ib), сполукою загальної формули (Ib'), сполукою загальної формули (I), сполукою загальної формули (I') або фармацевтично прийнятною сіллю вищевказаного, або додатковий активний агент (агенти) може вводитися в окремій лікарській формі (формах) від лікарської форми, що містить сполуку загальної формули (Ia), сполуку загальної формули (Ia'), сполуку загальної формули (Ib), сполуку загальної формули (Ib'), сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або фармацевтично прийнятну сіль вищевказаного.

У випадку необхідності додатковий активний агент (агенти) може бути наданий у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

Додатковий активний агент (агенти) може являти собою один або більше агентів, вибраних з групи, що складається з агоністів STING, протівірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, протиракових агентів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4, LAG-3 і PD-1, ліпідів, ліпосом, пептидів, цитотоксичних агентів, хіміотерапевтичних агентів, ліній імунomodulatory клітин, інгібіторів контрольних точок, інгібіторів рецепторів фактора росту ендотелію судин (VEGF), інгібіторів топоізомерази II, інгібіторів Smoothed, алкілувальних агентів, протипухлинних антибіотиків, антиметаболітів, ретиноїдів і імунomodulatory агентів, включаючи, без обмеження, протиракові вакцини. Слід розуміти, що такий додатковий активний агент (агенти) може бути наданий у вигляді фармацевтично прийнятної солі. Слід розуміти, що описи вищевказаних додаткових активних агентів можуть перекриватися. Слід також розуміти, що комбінації методів лікування підлягають оптимізації, а також те, що найкраща комбінація для використання сполук загальної формули (Ia), сполук загальної формули (Ia'), сполук загальної формули (Ib), сполук загальної формули (Ib'), сполук загальної формули (I), сполук загальної формули (I') або фармацевтично прийнятних солей вищевказаного і одного або більше додаткових активних агентів буде визначатися на основі індивідуальних потреб пацієнта.

Описана в даній заявці сполука може бути використана в комбінації з одним або більше іншими активними агентами, включаючи, без обмеження, інші протиракові агенти, які використовуються для профілактики, лікування, контролю, ослаблення або зниження ризику розвитку конкретного захворювання або стану (наприклад, порушень клітинної проліферації). В одному варіанті здійснення описану в даній заявці сполуку комбінують з одним або більше іншими протираковими агентами для застосування при профілактиці, лікуванні, контролі, ослабленні або зниженні ризику розвитку конкретного захворювання або стану, для якого використовуються описані тут сполуки. Такі інші активні агенти можуть вводитися за допомогою способу і у кількості, звичайно використовуваних для цього, одночасно або послідовно зі сполукою за даним винаходом.

Коли описана в даній заявці сполука використовується одночасно з одним або більше іншими активними агентами, передбачається композиція, яка містить такі інші активні агенти на доповнення до описаної в даній заявці сполуки. Відповідно, композиції даного винаходу включають композиції, які також містять один або більше інших активних інгредієнтів, на доповнення до сполуки, описаної в даній заявці. Описана в даній заявці сполука може бути введена або одночасно з, або до, або після одного або більше інших активних агентів. Описана в даній заявці сполука може бути введена окремо, за допомогою такого ж або іншого способу введення, або спільно, у тій же самій фармацевтичній композиції, що і інший агент (агенти).

Продукти, що надаються у вигляді комбінацій, можуть включати композицію, яка містить сполуку загальної формули (Ia), сполуку загальної формули (Ia'), сполуку загальної формули (Ib), сполуку загальної формули (Ib'), сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або фармацевтично прийнятну сіль вищевказаного, і один або більше інших активних агентів разом, у тій же самій фармацевтичній композиції, або можуть включати композицію, яка містить сполуку загальної формули (Ia), сполуку загальної формули (Ia'), сполуку загальної формули (Ib), сполуку загальної формули (Ib'), сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або фармацевтично прийнятну сіль вищевказаного, і композицію, яка містить один або більше інших активних агентів, у формі окремих одиниць, наприклад у вигляді набору, або в будь-якій формі, розробленій для роздільного введення або одночасно, або за окремими графіками дозування.

Масове співвідношення сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або фармацевтично прийнятної солі вищевказаного до другого активного агента може змінюватися і буде залежати від терапевтичної дози кожного з них. Комбінації описаної в даній заявці сполуки і інших активних агентів, як правило, також будуть знаходитися в зазначеному вище діапазоні, але в кожному випадку слід використовувати терапевтично ефективну дозу кожного активного агента. У таких комбінаціях описану в даній заявці сполуку і інші активні агенти можна вводити роздільно або разом. На доповнення до цього, введення одного елемента можна здійснювати до, одночасно або після введення іншого агента (агентів).

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує композицію, яка містить сполуку загальної формули (Ia), сполуку загальної формули (Ia'), сполуку загальної формули (Ib), сполуку загальної формули (Ib'), сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або фармацевтично прийнятну сіль вищевказаного і щонайменше один інший активний агент, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування в терапії. В одному варіанті здійснення терапія являє собою лікування порушення проліферації клітин, такого як рак.

В одному варіанті здійснення винахід пропонує набір, який містить дві або більше окремі фармацевтичні композиції, щонайменше одна з яких містить сполуку загальної формули (Ia), сполуку загальної формули (Ia'), сполуку загальної формули (Ib), сполуку загальної формули (Ib'), сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або фармацевтично прийнятну сіль вищевказаного. В одному варіанті здійснення набір містить засіб для роздільного зберігання зазначених композицій, такий як контейнер, пляшечка з відділеннями або упаковка з фольги з декількома відділеннями. Прикладом такого набору є блистерна упаковка, звичайно використовувана для упакування таблеток, капсул і тому подібного.

Набір за винаходом може використовуватися для введення різних дозованих форм, наприклад, для перорального і парентерального введення окремих композицій з різними інтервалами дозування або для титрування окремих композицій однієї відносно одної. Щоб сприяти додержанню режиму терапії, набір за винаходом звичайно містить інструкції по введенню.

У даному документі описане використання сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або фармацевтично прийнятної солі вищевказаного для лікування порушення клітинної проліферації, де лікарський засіб призначений для введення з іншим активним агентом. Винахід також стосується застосування іншого активного агента для лікування порушення клітинної проліферації, де лікарський засіб вводиться зі сполукою загальної формули (Ia), сполукою загальної формули (Ia'), сполукою загальної формули (Ib), сполукою загальної формули (Ib'), сполукою загальної формули (I), сполукою загальної формули (I') або фармацевтично прийнятною сіллю вищевказаного.

Винахід також стосується застосування сполуки загальної формули (Ia), сполуки загальної формули (Ia'), сполуки загальної формули (Ib), сполуки загальної формули (Ib'), сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або фармацевтично прийнятної солі вищевказаного для лікування порушення клітинної проліферації, при якому пацієнт раніше (наприклад, у межах 24 годин) одержував лікування іншим активним агентом. Винахід також стосується застосування іншого активного агента для лікування порушення клітинної проліферації, при якому пацієнт раніше (наприклад, у межах 24 годин) приймав сполуку загальної формули (Ia), сполуку загальної формули (Ia'), сполуку загальної формули (Ib), сполуку загальної формули (Ib'), сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або фармацевтично прийнятну сіль вищевказаного. Другий агент може бути введений через

тиждень, декілька тижнів, місяць або декілька місяців після введення описаної в даній заявці сполуки.

Описані в даній заявці агоністи STING, які можуть використовуватися в комбінації зі сполуками загальної формули (Ia), сполуками загальної формули (Ia'), сполуками загальної формули (Ib), сполуками загальної формули (Ib'), сполуками загальної формули (I), сполуками загальної формули (I') або фармацевтично прийнятними солями вищевказаного, включають, без обмеження, циклічні динуклеотидні сполуки.

Противірусні сполуки, які можуть використовуватися в комбінації зі сполуками загальної формули (Ia), сполуками загальної формули (Ia'), сполуками загальної формули (Ib), сполуками загальної формули (Ib'), сполуками загальної формули (I), сполуками загальної формули (I') або фармацевтично прийнятними солями вищевказаного, описаними в даній заявці, включають, без обмеження, інгібітори вірусу гепатиту В (HBV), інгібітори протеази вірусу гепатиту С (HCV), інгібітори полімерази HCV, інгібітори NS4A HCV, інгібітори NS5A HCV, інгібітори NS5b HCV і інгібітори вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ). У випадку необхідності такі противірусні сполуки можуть бути надані у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

Антигени і ад'юванти, які можуть використовуватися в комбінації зі сполуками загальної формули (Ia), сполуками загальної формули (Ia'), сполуками загальної формули (Ib), сполуками загальної формули (Ib'), сполуками загальної формули (I), сполуками загальної формули (I') або фармацевтично прийнятними солями вищевказаного, включають костимулюючу молекулу B7, інтерлейкін-2, інтерферон-γ, GM-CSF, антагоністи CTLA-4, ліганд OX-40/OX-40, ліганд CD40/CD40, сарграмостим, левамизол, вірус коров'ячої віспи, бацилу Кальметта-Герена (BCG), ліпосоми, галун, повний або неповний ад'ювант Фрейнда, детоксифіковані ендотоксини, мінеральні масла, поверхнево-активні речовини, такі як ліполецитин, поліолі Pluronic, поліаніони, пептиди і масляні або вуглеводневі емульсії. Ад'юванти, такі як гідроксид алюмінію або фосфат алюмінію, можуть бути додані для підвищення здатності вакцини запускати, підсилювати або продовжувати імунну відповідь. Потенційними ад'ювантами також є додаткові матеріали, такі як цитокіни, хемокіни і послідовності бактеріальних нуклеїнових кислот, такі як CpG, агоніст toll-подібного рецептора (TLR) 9, а також інші агоністи TLR 2, TLR 4, TLR 5, TLR 7, TLR 8, TLR 9, включаючи ліпопротеїн, LPS, монофосфорилліпід A, ліпотьїхоєву кислоту, іміквімод, резиквімод, а також агоністи індукованого ретиноевою кислотою гена I (RIG-I), такі як полі(I:C), використовувані окремо або в комбінації з описаними композиціями. У випадку необхідності такі антигени і ад'юванти можуть бути надані у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

Шляхи CTLA-4 і PD-1 є важливими негативними регуляторами імунної відповіді. Активовані Т-клітини активують CTLA-4, який зв'язується з антигенпрезентуючими клітинами і інгібує стимуляцію Т-клітин, експресію гена IL-2 і проліферацію Т-клітин; ці протипухлинні ефекти спостерігалися в мишачих моделях карциноми товстої кишки, метастатичного раку передміхурової залози і метастатичної меланоми. PD-1 зв'язується з активними Т-клітинами і пригнічує активацію Т-клітин; антагоністи PD-1 також продемонстрували протипухлинні ефекти. Антагоністи CTLA-4 і PD-1, які можуть використовуватися в комбінації зі сполуками загальної формули (Ia), сполуками загальної формули (Ia'), сполуками загальної формули (Ib), сполуками загальної формули (Ib'), сполуками загальної формули (I), сполуками загальної формули (I') або фармацевтично прийнятними солями вищевказаного, описаними в даній заявці, включають іпілімумаб, тремелімумаб, ніволумаб, пембролізумаб, CT-011, AMP-224 і MDX-1106.

"Антагоніст PD-1" або "антагоніст шляху PD-1" означає будь-яку хімічну сполуку або біологічну молекулу, яка блокує зв'язування PD-L1, експресованого на раковій клітині, з PD-1, експресованим на імунній клітині (Т-клітині, В-клітині або NKT-клітині), і переважно також блокує зв'язування PD-L2, експресованого на раковій клітині, з експресованим на імунній клітині PD-1. Альтернативні назви або синоніми для PD-1 і його лігандів включають: PDCD1, PD1, CD279 і SLEB2 для PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 і B7-H для PD-L1; і PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc і CD273 для PD-L2. У будь-якому способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, що стосуються лікування людини, антагоніст PD-1 блокує зв'язування людського PD-L1 з людським PD-1 і переважно блокує зв'язування як PD-L1, так і PD-L2 з людським PD-1. Амінокислотні послідовності людського PD-1 можна знайти в NCBI для локусу під номером NP_005009. Амінокислотні послідовності PD-L1 і PD-L2 людини можна знайти в NCBI для локусів під номерами NP_054862 і NP_079515, відповідно.

Антагоністи PD-1, які можуть бути використані в будь-якому способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, включають моноклональне антитіло (mAb) або його антигензв'язувальний фрагмент, який специфічно зв'язується з PD-1 або PD-L1 і, переважно, специфічно зв'язується з людськими PD-1 або PD-L1. mAb може бути людським

антитілом, гуманізованим антитілом або химерним антитілом і може включати константну область людини. У деяких варіантах здійснення константну область людини вибирають з групи, що складається з константних областей IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4, і в переважних варіантах здійснення константна область людини являє собою константну область IgG1 або IgG4. У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний фрагмент вибирають з групи, що складається з фрагментів Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv і Fv.

Приклади mAb, які зв'язуються з людським PD-1 і які можуть використовуватися в способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, описані в патентах США US 7488802, US 7521051, US 8008449, US 8354509 і US 8168757, у міжнародних заявках PCT WO 2004/004771, WO 2004/072286 і WO 2004/056875 і публікації заявки на патент США US 2011/0271358.

Приклади mAb, які зв'язуються з PD-L1 людини і які можуть використовуватися в способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, описані в міжнародних патентних заявках PCT WO 2013/019906 і WO 2010/077634 A1 і в патенті США US 8383796. Специфічні mAb проти людського PD-L1, використовувані як антагоніст PD-1 у способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, включають MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C і антитіло, яке містить варіабельні області важкого ланцюга і легкого ланцюга, наведені в SEQ ID NO:24 і SEQ ID NO:21, відповідно, WO 2013/019906.

Інші антагоністи PD-1, які можуть використовуватися в будь-якому способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, включають молекулу імунної адгезії, яка специфічно зв'язується з PD-1 або PD-L1 і переважно специфічно зв'язується з PD-1 людини або PD-L1 людини, наприклад злитий білок, що містить позаклітинну або зв'язуючу PD-1 частину PD-L1 або PD-L2, злитий з константною областю, такою як Fc-область молекули імуноглобуліну. Приклади молекул імунної адгезії, які специфічно зв'язуються з PD-1, описані в публікаціях міжнародних патентних заявок PCT WO 2010/027827 і WO 2011/066342. Специфічні злиті білки, які можна використовувати як антагоніст PD-1 у способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, включають AMP-224 (також відомий як B7-DCIg), який являє собою злитий білок PD-L2-FC і зв'язується з PD-1 людини.

Приклади цитотоксичних агентів, які можуть використовуватися в комбінації зі сполуками загальної формули (Ia), сполуками загальної формули (Ia'), сполуками загальної формули (Ib), сполуками загальної формули (Ib'), сполуками загальної формули (I), сполуками загальної формули (I') або фармацевтично прийнятними солями вищевказаного, включають, без обмеження, триоксид миш'яку (що продається під торговельним найменуванням Trisenox®), аспарагіназу (також відому як L-аспарагіназа і L-аспарагіназа Erwinia, що продаються під торговельними найменуваннями Elspar® і Kidrolase®).

Хіміотерапевтичні агенти, які можуть використовуватися в комбінації зі сполуками загальної формули (Ia), сполуками загальної формули (Ia'), сполуками загальної формули (Ib), сполуками загальної формули (Ib'), сполуками загальної формули (I), сполуками загальної формули (I') або фармацевтично прийнятними солями вищевказаного, описаними в даній заявці, включають абіратерону ацетат, алтретамін, ангидровінбластин, ауристатин, бексаротен, бікалутамід, BMS 184476, 2,3,4,5,6-пентафтор-N-(3-фтор-4-метоксибензил)бензолсульфонамід, блеоміцин, N,N-диметил-L-валіл-L-валіл-N-метил-L-валіл-L-пролін-1-L-пролін-трет-бутиламід, кахектин, цемадотин, хлорамбуцил, циклофосфамід, 3',4'-дидегідро-4'-деокси-8'-норвінкалейкобластин, доцетаксол, доксетаксел, циклофосфамід, карбоплатин, кармустин, цисплатин, криптофіцин, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин (DTIC), дактиноміцин, даунорубіцин, децитабін, доластатин, доксорубіцин (адріаміцин), етопозид, 5-фторурацил, фінастерид, флутамід, гідроксисечовину, іфосфамід, ліарозол, лонідамін, ломустин (CCNU), MDV3100, мехлоретамін (хлорметин), мелфалан, мівобулін ізетіонат, ризоксин, сертенеф, стрептозоцин, мітоміцин, метотрексат, таксани, нілутамід, ніволумаб, онапристон, паклітаксел, пембролізумаб, преднімустин, прокарбазин, RPR109881, естрамустину фосфат, тамоксифен, тазонермін, таксол, третиноїн, вінбластин, вінкрестин, віндезину сульфат і вінфлунін. У випадку необхідності такі хіміотерапевтичні агенти можуть бути надані у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

Приклади інгібіторів рецептора фактора росту ендотелію судин (VEGF) включають, без обмеження, бевацизумаб (що продається під товарним знаком Авастин компанії Genentech/Roche), акситиніб (описаний у публікації міжнародної заявки PCT WO 01/002369), Бриваніб Аланінат ((S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]-триазин-6-ілокси)пропан-2-іл)-2-амінопропаноат, також відомий як BMS-582664), мотесаніб (N-(2,3-дигідро-3,3-диметил-1H-індол-6-іл)-2-[(4-піридинілметил)аміно]-3-піридинкарбоксамід, описаний у публікації міжнародної заявки PCT WO 02/068470), пасиреотид (також відомий як SO

230 і описаний у публікації міжнародної заявки PCT WO 02/010192) і сорафеніб (що продається під торговельним найменуванням NEXAVAR). У випадку необхідності такі інгібітори можуть бути надані у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

5 Приклади інгібіторів топоізомерази II включають, без обмеження, етопозид (також відомий як VP-16 і етопозидфосфат, що продається під торговельними найменуваннями TOPOSAR, VEPESID і ETOPOPHOS) і теніпозид (також відомий як VM-26, що продається під торговельним найменуванням VUMON). У випадку необхідності такі інгібітори можуть бути надані у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

10 Приклади алкілувальних агентів включають, без обмеження, 5-азацитидин (що продається під торговельним найменуванням VIDAZA), децитабін (що продається під торговельним найменуванням DECOGEN), темозоломід (що продається під торговельними найменуваннями TEMODAR і TEMODAL компанії Schering-Plough/Merck), дактиноміцин (також відомий як актиноміцин-D і продається під торговельним найменуванням COSMEGEN), мелфалан (також відомий як L-PAM, L-сарколізин і фенілаланінова гірчиця, що продається під торговельним найменуванням ALKERAN), альтретамін (також відомий як гексаметилмеламін (HMM), що продається під торговельним найменуванням HEXALEN), кармустин (що продається під торговельним найменуванням BCNU), бендамустин (що продається під торговельним найменуванням TREANDA), бусульфан (що продається під торговельними найменуваннями Busulfex® і Myleran®), карбоплатин (що продається під торговельним найменуванням Paraplatin®), ломустин (також відомий як CCNU, що продається під торговельним найменуванням SeeNU®), цисплатин (також відомий як CDDP, що продається під торговельними найменуваннями Platinol® і Platinol®-AQ), хлорамбуцил (що продається під торговельним найменуванням Leukeran®), циклофосфамід (що продається під торговельними найменуваннями Cytosan® і Neosar®), дакарбазин (також відомий як DTIC, DIC і імідазолкарбоксамід, що продається під торговельним найменуванням DTIC-Dome®), альтретамін (також відомий як гексаметилмеламін (HMM), що продається під торговельним найменуванням Hexalen®), іфосфамід (що продається під торговельним найменуванням Ifex®), прокарбазин (що продається під торговельним найменуванням Matulane®), мехлоретамін (також відомий як хлорметин, мустин і мехлоретаміну гідрохлорид, що продається під торговельним найменуванням Mustargen®), стрептозоцин (що продається під торговельним найменуванням Zanosar®), тіотепу (також відома як тіофосфамід, TESPA і TSPA, що продається під торговельним найменуванням Thioplex®). У випадку необхідності такі алкілувальні агенти можуть бути надані у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

35 Приклади протипухлинних антибіотиків включають, без обмеження, доксорубіцин (що продається під торговельними найменуваннями Adriamycin® і Rubex®), блеоміцин (що продається під торговельним найменуванням Lenoxane®), даунорубіцин (також відомий як даунорубіцину гідрохлорид, дауноміцин і рубідоміцину гідрохлорид, що продається під торговельним найменуванням Cerubidine), даунорубіцин ліпосомальний (ліпосомальна форма даунорубіцину цитрату, що продається під торговельним найменуванням DaunoXome®), мітоксантрон (також відомий як DHAD, що продається під торговельним найменуванням Novantrone), епірубіцин (що продається під торговельним найменуванням ELLENCE™), ідарубіцин (що продається під торговельними найменуваннями Idamycin®, Idarubicin PFS®) і мітоміцин С (що продається під торговельним найменуванням Mutamycin®). У випадку необхідності такі протипухлинні антибіотики можуть бути надані у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

45 Приклади антиметаболітів включають, без обмеження, кладрибін (2-хлордеоксіденозин, що продається під торговельним найменуванням Leustatin®), 5-фторурацил (що продається під торговельним найменуванням Adrucil®), 6-тіогuanін (що продається під торговельним найменуванням Purinethol®), пеметрексед (що продається під торговельним найменуванням Alimta®), цитарабін (також відомий як арабінозилцитозин (Ara-C), що продається під торговельним найменуванням Cytosar-U®), ліпосомальний цитарабін (також відомий як ліпосомальний Ara-C, що продається під торговельним найменуванням DepoCyt™), децитабін (що продається під торговельним найменуванням Dacogen), гідроксисечовину (що продається під торговельними найменуваннями Hydrea®, Droxia™ і Mylocel™), флударабін (що продається під торговельним найменуванням Fludara™), флоксуридин (що продається під торговельним найменуванням FUDR®), кладрибін (також відомий як 2-хлордеоксіденозин (2-CdA), що продається під торговельним найменуванням Leustatin™), метотрексат (також відомий як аметоптерин, натрію метотрексат (MTX), що продається під торговельними найменуваннями Rheumatrex® і Trexall™) і пентостатин (що продається під торговельним найменуванням

Nipent). У випадку необхідності такі антиметаболіти можуть бути надані у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

Приклади ретиноїдів включають, без обмеження, алітретиноїн (що продається під торговельним найменуванням Panretin®), третіноїн (повністю транс-ретиноева кислота, також відома як ATRA, що продається під торговельним найменуванням Vesanoid®), ізотретиноїн (цис-ретиноева кислота, що продається під торговельними найменуваннями Accutane®, Amnesteem®, Claravis®, Clarus®, Decutan®, Isotane®, Izotech®, Oratane®, Isotret® і Sotret®) і бексаротен (що продається під торговельним найменуванням Targretin®). У випадку необхідності такі сполуки можуть бути надані у вигляді фармацевтично прийнятної солі.

Активність: біохімічний аналіз конкурентного зв'язування [³H] cGAMP з STING

Окремі сполуки, описані в наведених в даному описі прикладах, визначені як агоністи STING за результатами (i) зв'язування з білком STING, що підтверджено за допомогою зниження рівня зв'язування збагаченого тритієм ліганду cGAMP з білком STING щонайменше на 20 % при 20 мкМ (концентрація тестованої сполуки) у біохімічному аналізі конкурентного зв'язування [³H] cGAMP з STING, і (ii) демонстрації вироблення інтерферону з індукцією секреції IFN-β 6 % або більше при 30 мкМ в аналізі з використанням клітин THP1 (де індукція, викликана cGAMP при 30 мкМ, становила 100 %).

Здатність сполук зв'язувати STING визначають кількісно по здатності конкурувати зі збагаченим тритієм лігандом cGAMP за зв'язування з мембраною з людськими рецепторами STING в аналізі зв'язування на фільтрах з радіоактивністю. В аналізі зв'язування використовують рецептор STING, одержаний з клітинних мембран Hi-Five, надекспресуючих повнорозмірний HAQ STING, приготовлений у місцевій лабораторії, і збагачений тритієм ліганд cGAMP, також очищений у місцевій лабораторії.

Наступні експериментальні методики докладно описують одержання конкретних прикладів даного винаходу. Сполуки прикладів представлені в їх нейтральних формах в описаних нижче процедурах і таблицях. У деяких випадках сполуки виділяли у вигляді солей залежно від способу, використовуваного для їх кінцевого очищення, і/або характерних молекулярних властивостей. Приклади представлені тільки в ілюстративних цілях і не призначені для обмеження обсягу даного винаходу будь-яким чином.

ПРИКЛАДИ

Скорочення

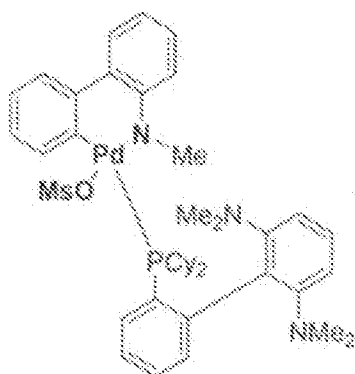
(COCl) ₂	Оксалілхлорид
¹⁹ F-ЯМР	¹⁹ F ядерна магнітно-резонансна спектроскопія
¹ H-ЯМР	H (протонна) ядерна магнітно-резонансна спектроскопія
2',3' cGAMP, cGAMP	2',3'-Циклічний гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат
ACN, MeCN, CH ₃ CN	Ацетонітрил
AcOH, HOAc	Оцтова кислота
AlCl ₃	Трихлорид алюмінію
AMP	Аденозинмонофосфат
водн.	Водний
Ar	Аргон
ATP	Аденозин-5'-трифосфат
ВІІС	Клітини комах, інфіковані бакуловірусом
ушир.	Широкий
Br ₂	Бром
кат.	Каталожний номер
CD ₃ OD	Збагачений дейтерієм метиловий спирт, збагачений дейтерієм метанол
CDCl ₃	Дейтерований трихлорметан
cGAMP	Циклічна GMP-AMP синтаза
CH ₂ I ₂	Дийодметан
CH ₃ Cl	Хлорметан, метилхлорид
CHCl ₃	Трихлорметан
Ki	Кюрі, позасистемна одиниця виміру радіоактивності; 1 Ki=3,7×10 ¹⁰ Бк, де Бк -Беккерель, одиниця радіоактивності в СІ, еквівалентна 1 розпаду на секунду (dps)

CO ₂	Діоксид вуглецю
CPhos Pd G4	2-Амінобіфенілпаладієвий метансульфонатпаладієвий прекаталізатор CPhos (4-е покоління прекаталізаторів)
Cs ₂ CO ₃	Карбонат цезію
Cu-Cl	Хлорид міді(I)
Cu-I	Йодид міді(I)
Cy	Циклогексил
д	Дублет
DCE	1,2-Дихлоретан
DCM, CH ₂ Cl ₂	Дихлорметан
ддд	Дублет дублетів дублетів
ддт	Дублет дублетів триплетів
DMAP	4-Диметиламінопіридин
DMEA	N,N-диметилетиламін
DMF	N,N-диметилформамід
DMSO, ДМСО	Диметилсульфоксид
DMTr	4,4'-Диметокситритил
DMTrCl	4,4'-Диметокситритилхлорид
дкв	Дублет квартетів
EC ₅₀	Напівмаксимальна ефективна концентрація; концентрація лікарського засобу, антитіла або токсичної речовини, яка викликає відповідь посередині між вихідним рівнем і максимумом після визначеного часу впливу
EDC	Етилендихлорид
екв.	Еквіваленти
ES	Електронне розпилення
Et	Етил
Et ₂ O	Простий діетиловий ефір
Et ₂ Z	Діетилцинк
EtOAc	Етилацетат
EtOH	Етиловий спирт, етанол
г	Грам
GMP	Гуанозин-5'-монофосфат
GTP	Гуанозин-5'-трифосфат
год.	Години
H ₂	Водень (газ)
H ₂ SO ₄	Сірчана кислота
HAQ STING	Розповсюджений варіант STING, що містить три мутації R71H-G230A-R293Q (конструкція ДНК, використовувана в даному документі: STING(1-379)R71H, G230A, H232R, R2 93Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBACI)
HCl	Соляна кислота
HEPES	2-[4-(2-Гідроксietил)піперазин-1-іл]етансульфонова кислота, цвітер-іонний органічний хімічний буферний агент
гепт	Гептет
Гех	Гексани
HNO ₃	Азотна кислота
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
Гц	Герц
IC ₅₀	Напівмаксимальна інгібувальна концентрація; концентрація лікарського засобу, антитіла або токсичної речовини, необхідна для 50 % інгібування відповіді або зв'язування
Inh	Інгібування
J	Константа взаємодії ЯМР
K ₂ CO ₃	Карбонат калію
KCl	Хлорид калію
KOH	Гідроксид калію
PXMC	Рідинна хроматографія - мас-спектроскопія

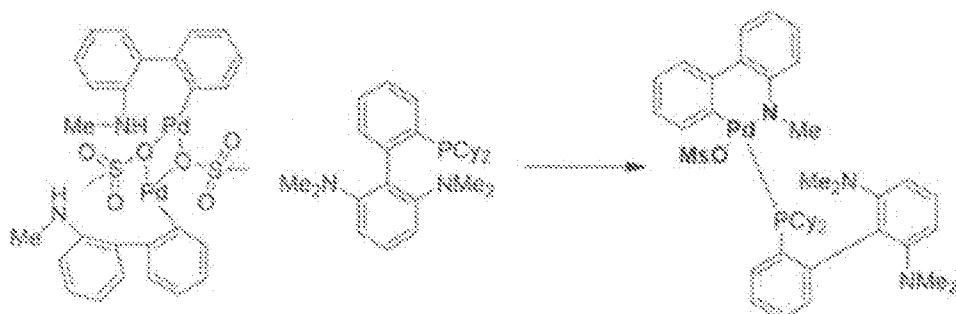
LDA	Діізопропіламід літію
LiOH	Гідроксид літію
LiOH·H ₂ O	Гідроксид літію моногідрат
m	Мультиплет
M	Молярне відношення, моль/л
m/z	Відношення маси до заряду
M+H	Протонована маса, вимірювання маси, виконане мас-спектрометрією
mKi	Мілікюри
Me	Метил
MeB(OH) ₂	Метилборонова кислота
MeMgBr	Метилмагнійбромід
MeOH, CH ₃ OH	Метанол
мг	Міліграм
MgCl ₂	Хлорид магнію
MgSO ₄	Сульфат магнію
МГц	Мегагерц
хв.	Хвилина (хвилини)
мл	Мілілітр
мМ	Мілімоль на літр
ммоль	Мілімоль
MOI	Множинність зараження
N ₂	Азот (газ)
Na ₂ CO ₃	Карбонат натрію
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрію
NaCl	Хлорид натрію
NaHCO ₃	Бікарбонат натрію
NaHSO ₃	Бісульфіт натрію
NaHSO ₄	Бісульфат натрію, гідросульфат натрію
NaOH	Гідроксид натрію
нг	Нанограм (нанограми)
NH ₃	Аміак
NH ₄ Cl	Хлорид амонію
NH ₄ OH	Гідроксид амонію
нл	Нанолітр
нм	Нанометр
нМ	Наномоль
NMP	N-метил-2-піролідон
Pd(Ph ₃ P) ₄	Тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)
Pd/C	Паладій на вугіллі
Pd ₂ (dba) ₃	Трис(добензиліденацетон)дипаладій (0)
PE	Простий петролейний ефір
rfu, БУО	Бляшкоутворювальна одиниця
преп-ВЕРХ	Препаративна високоефективна рідинна хроматографія
преп-ТШХ	Препаративна тонкошарова рідинна хроматографія
PSI (фунт/кв. дюйм)	Фунти на квадратний дюйм
Py, py	Піридин
кв	Квартет
RPM, об./хв.	Число обертів на хвилину
КТ, кт	Кімнатна температура, приблизно 25 °C
с	Синглет
насич.	Насичений
НФХ	Надкритична флюїдна хроматографія
SiO ₂	Кремній, діоксид кремнію
SO ₂ Cl ₂	Сульфурилхлорид
SOCl ₂	Тіонілхлорид
т	Триплет
t-BuLi	Трет-бутиллітій, т-бутиллітій

TFA	Трифтороцтова кислота
THF	Тетрагідрофуран
ТШХ	Тонкошарова хроматографія
TMSCl	Триметилсилілхлорид
T _r	Час утримування
TrisCl	Трис(гідроксиметил)амінометану гідрохлорид
об./об.	Об'єм/об'єм
WT STING	Варіант STING дикого типу (найпоширеніший) у людей (конструкція ДНК, використовувана тут: STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBACl)
X-Phos	2-Дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл
λ _{em}	Довжина хвилі випромінювання
λ _{ex}	Довжина хвилі збудження
μг, мкг	Мікрограм
μл, мкл	Мікролітр
μM, мкM	Мікромоль
μм, мкM	Мікрометр

Одержання 1: CPhos Pd G4



Стадія 1: CPhos Pd G4

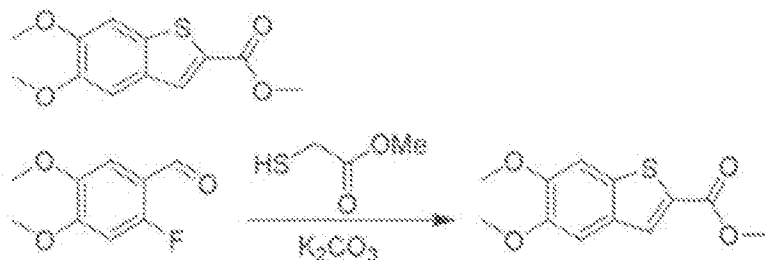


5

Суміш димеру (2'-метиламіно-1,1'-біфеніл-2-іл)метансульфонатпаладію(II) (439 мг, 0,573 ммоль) і 2'-(дициклогексилфосфіно)-N2,N2,N6,N6-тетраметил-[1,1'-біфеніл]-2,6-діаміну (500 мг, 1,15 ммоль) в DCM (6 мл) перемішували при КТ протягом 2 год. Потім розчин розбавляли Et₂O (30 мл). Розчин фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Потім залишок суспендували в пентанах і знову концентрували при зниженому тиску з одержанням CPhos Pd G4. Див. Bruno N.C., Niljianskul N., Buchwald S.L.J., Org. Chem. 2014, 79, 4161.

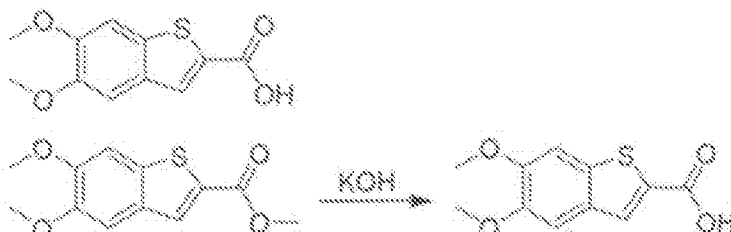
10

Одержання 2: метил-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилат



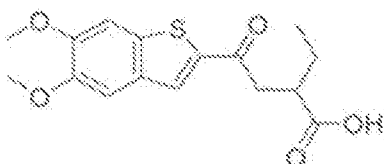
До перемішаного розчину 2-фтор-4,5-диметоксибензальдегіду (18,7 г, 102 ммоль) в DMF (600 мл) додавали метил-2-меркаптоацетат (11,9 г, 112 ммоль) і K_2CO_3 (42,1 г, 305 ммоль). Одержану суміш потім нагрівали при 60 °C протягом 15 год. Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розбавляли H_2O (500 мл) і екстрагували DCM (600 мл). Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску, з одержанням метил-5,6-диметоксибензо [b] тіофен-2-карбоксилату. РХМС ($C_{12}H_{10}O_4S$) (ES, m/z): 253 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,03 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,85 (с, 6H), 3,82 (с, 3H).

Одержання 3: 5,6-диметоксибензо [b] тіофен-2-карбонова кислота

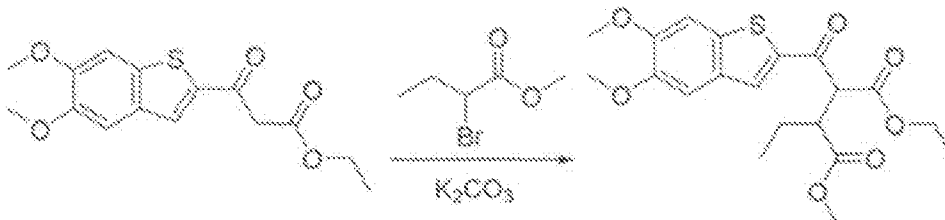


До суспензії метил-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилату з Одержання 2 (23 г, 91 ммоль) у MeOH (200 мл), THF (200 мл) і H_2O (200 мл) додавали KOH (51 г, 910 ммоль). Одержану суспензію нагрівали до 60 °C протягом 30 хв. Після охолодження до КТ реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. До одержаного залишку додавали H_2O (600 мл), і потім до розчину додавали лимонну кислоту для доведення рН до 6. Осаджений матеріал збирали фільтрацією з одержанням 5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти. ¹H-ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7,94 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,82 (с, 3H).

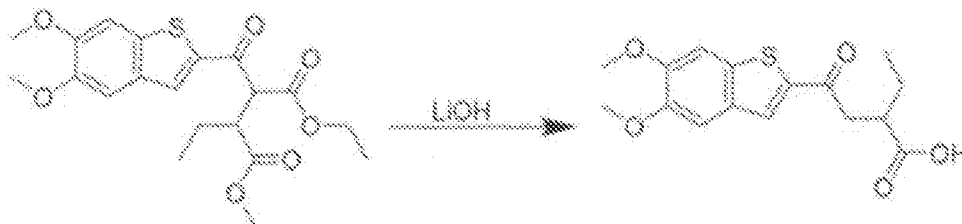
Приклад 1: 4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-етил-4-оксобутанова кислота



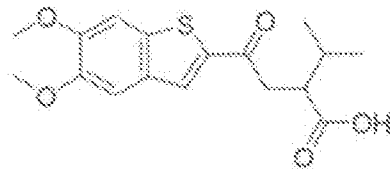
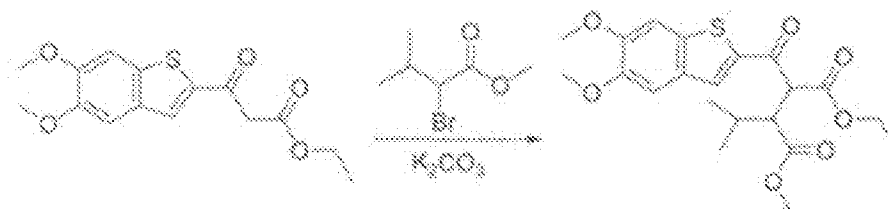
Стадія 1: 1-етил-4-метил-2-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)-3-етилсукцинат



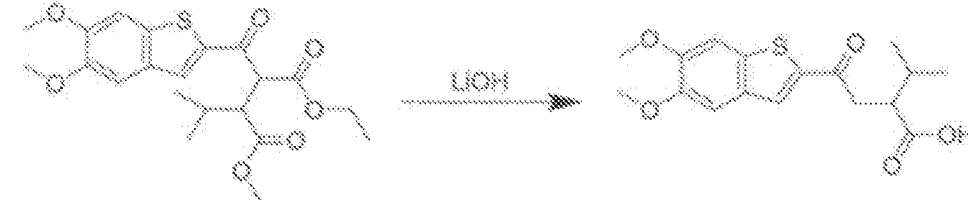
До перемішаного розчину 3-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-3-оксoproпаноату (комерційно доступного від Specs, 0,10 г, 0,32 ммоль) в DMF (1,6 мл) додавали метил-2-бромбутират (37 мкл, 0,32 ммоль) і K_2CO_3 (54 мг, 0,39 ммоль) при КТ. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при КТ і потім розбавляли H_2O (3 мл) і DCM (6 мл). Фази розділяли і водний шар промивали додатковою кількістю DCM (3×6 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і сушили протягом ночі в глибокому вакуумі. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням 1-етил-4-метил-2-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)-3-етилсукцинату, який використовували без додаткового очищення. РХМС ($C_{20}H_{25}O_7S$) (ES, m/z): 409 [M+H]⁺.

Стадія 2: 4-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-етил-4-оксобутанова кислота

До суміші 1-етил-4-метил-2-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоніл) -3-етилсукцинату (83 мг, 0,20 ммоль) в THF (1,8 мл) і H₂O (0,18 мл) додавали LiOH (39 мг, 1,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при КТ, після чого суміш гасили водним 2М HCl (0,30 мл, 0,59 ммоль) і потім розбавляли EtOAc і H₂O. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням 4-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-етил-4-оксобутанової кислоти. Рацемічну суміш розділяли за допомогою хіральної НФХ (Chiracel OJ-H (250 × 21 мм), 25 % MeOH (+ 0,25 % DMEA) в CO₂), з одержанням двох сполук з часом утримування 3,65 хв. і 5,26 хв. Концентрація першого піка елюювання давала продукт. РХМС (C₁₆H₁₉O₅S) (ES, m/z): 323 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,15 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,35-3,27 (м, 1H), 3,00-2,94 (м, 1H), 2,73-2,67 (м, 1H), 1,58-1,50 (м, 2H), 0,85 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Приклад 2: 4-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-ізопропіл-4-оксобутанова кислотаСтадія 1: 1-етил-4-метил-2-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-3-ізопропілсукцинат

До перемішуваної суміші етил-3-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-3-оксoproпаноату (Спресс, 0,15 г, 0,49 ммоль) в DMF (2,4 мл) додавали метил-2-бромізовалерат (73 мкл, 0,49 ммоль) і K₂CO₃ (81 мг, 0,58 ммоль) при КТ. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при КТ і потім розбавляли H₂O (3,0 мл) і DCM (6,0 мл). Фази розділяли і водний шар промивали додатковою кількістю DCM (3×6,0 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і сушили протягом ночі в глибокому вакуумі. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc у гексанах) з одержанням 1-етил-4-метил-2-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-3-ізопропілсукцинату, який використовували в наступній реакції без додаткового очищення. РХМС (C₂₁H₂₇O₇S) (ES, m/z): 423 [M+H]⁺.

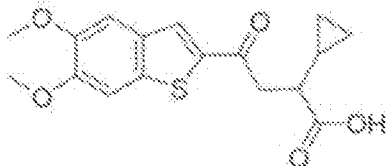
Стадія 2: 4-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-ізопропіл-4-оксобутанова кислота

До суміші 1-етил-4-метил-2-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-3-ізопропілсукцинату (68 мг, 0,16 ммоль) в THF (0,80 мл), MeOH (0,40 мл) і H₂O (0,18 мл) додавали LiOH (19 мг, 0,80 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при КТ, після чого суміш гасили водним 2М HCl (0,40 мл, 0,80 ммоль) і потім розбавляли EtOAc і H₂O. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням 4-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-ізопропіл-4-оксобутанової кислоти. Рацемічну суміш розділяли

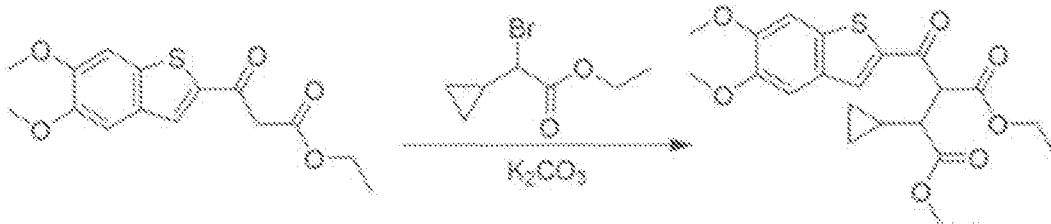
за допомогою хіральної НФХ (Chiralpak 1C (250×21 мм), 40 % MeOH (+ 0,25 % DMEA) в CO₂), з одержанням двох сполук з часом утримування 5,70 хв. і 7,05 хв. Концентрація другого піка елювання давала продукт. РХМС (C₁₇H₂₁O₅S) (ES, m/z): 337 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,17 (1H, c), 7,49 (c, 1H), 7,37 (c, 1H), 3,76 (c, 3H), 3,74 (c, 3H), 3,35-3,25 (м, 1H), 3,05-2,85 (м, 1H), 2,67-2,61 (м, 1H), 1,95-1,87 (м, 1H), 0,88-0,82 (м, 6H).

5

Приклад 3: 2-циклопропіл-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота



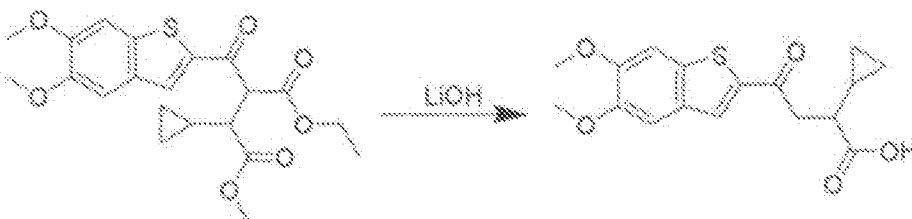
Стадія 1: діетил-2-циклопропіл-3-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)сукцинат



10 До перемішуваної суміші етил-3-(5,6-диметоксибензо-[b]тіофен-2-іл)-3-оксoproпаноату (Specs, 0,30 г, 0,97 ммоль) в DMF (4,9 мл) додавали етил-2-бром-2-циклопропілацетат (0,20 г, 0,97 ммоль) і потім K₂CO₃ (0,16 г, 1,2 ммоль) при КТ. Суміш залишали перемішуватися протягом ночі і потім розбавляли H₂O (3,0 мл) і DCM (6,0 мл). Фази розділяли і водний шар промивали DCM (3×6 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і сушили протягом

15 ночі в глибокому вакуумі. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням діетил-2-циклопропіл-3-(5,6-диметоксибензо-[b]тіофен-2-карбоніл) сукцинату. РХМС (C₂₂H₂₇O₇S) (ES, m/z): 435

Стадія 2: 2-циклопропіл-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

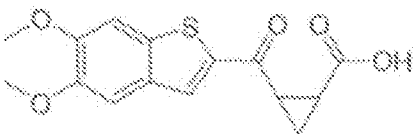


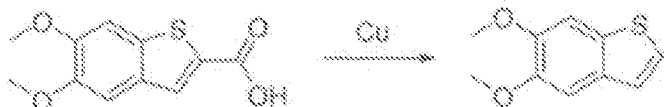
20 До суміші діетил-2-циклопропіл-3-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл) сукцинату (90 мг, 0,21 ммоль) в THF (1,0 мл), MeOH (0,50 мл) і H₂O (0,50 мл) додавали LiOH (25 мг, 1,0 ммоль), і суміш залишали перемішуватися протягом 2 год. при КТ. Через 2 год. суміш підкисляли 1н. HCl (0,50 мл, 1,0 ммоль) і потім розбавляли EtOAc і H₂O. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

25 Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc у гексанах) з одержанням 2-циклопропіл-4-(5,6-диметоксибензо-[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанової кислоти у вигляді рацемічної суміші. Рацемічну суміш розділяли за допомогою хіральної НФХ (колонка OJ-H, 25 % MeOH (+0,25 % DMEA) в CO₂), з одержанням двох сполук з часом утримування 5,3 хв. і 6,9 хв. Концентрація першого піка елювання давала продукт. РХМС (C₁₇H₁₉O₅S) (ES, m/z): 335 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,23 (c, 1H), 7,58 (c, 1H), 7,46 (c, 1H), 3,85 (c, 3H), 3,83 (c, 3H), 3,51-3,43 (м, 2H), 2,13-2,08 (м, 1H), 0,99-0,87 (м, 1H), 0,54-0,34 (м, 4H).

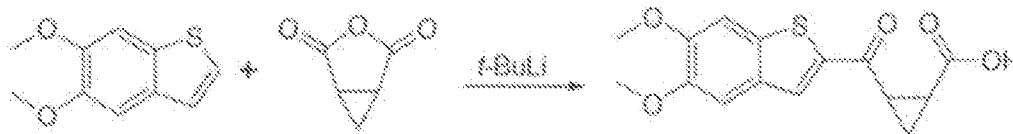
30

Приклад 4: 2-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)-циклопропанкарбонова кислота



Стадія 1: 5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен

До перемішаного розчину 5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти (Одержання 3, 2,00 г, 8,39 ммоль) у хіноліні (20 мл) додавали мідь (0,907 г, 14,3 ммоль) і потім суміш нагрівали при 190 °С протягом 2 год. Після охолодження до КТ суміш розбавляли EtOAc і потім послідовно промивали водн. HCl (2M), H₂O, насич. водн. NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням 5,6-диметоксибензо[*b*]тіофену. РХМС (C₁₀H₁₀O₂S) (ES, m/z): 195 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,54 (с, 1H), 7,51 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,29 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).

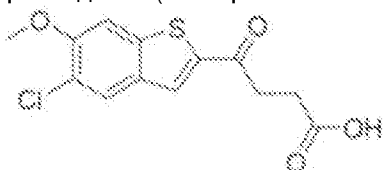
Стадія 2: 2-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-циклопропанкарбонова кислота

До перемішаного розчину 5,6-диметоксибензо[*b*]тіофену (500 мг, 2,57 ммоль) в THF (12 мл) додавали t-BuLi (3,0 мл, 3,9 ммоль) (1,3 М у н-пентані) по краплях протягом 5 хв. при -78 °С в атмосфері N₂. Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 год. і потім по краплях протягом 10 хв. додавали 3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон (577 мг, 5,15 ммоль) в THF (10 мл). Суміші давали нагрітися до КТ і потім перемішували при КТ протягом 12 год. в атмосфері N₂. До суміші додавали H₂O (15 мл) і потім суміш екстрагували EtOAc (10 мл). Водний шар екстрагували додатково кількістю EtOAc (10 мл) і потім доводили до pH 5-6 за допомогою водн. HCl (1,0 М) і додатково екстрагували EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням 2-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)циклопропанкарбонової кислоти. Рацемічну суміш розділяли за допомогою хіральної НФХ (колонка AD (250×30 мм), 40 % (1:1 H₂O (+ 0,1 % NH₃) і EtOH) в CO₂), з одержанням двох сполук з часом утримування 5,61 хв. і 6,22 хв. Концентрація першого піка елюювання давала продукт. РХМС (C₁₅H₁₅O₅S) (ES, m/z): 307 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,35 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,01 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,20 (м, 1H), 1,46-1,38 (м, 1H), 0,72-0,63 (м, 1H), 0,51-0,43 (м, 1H).

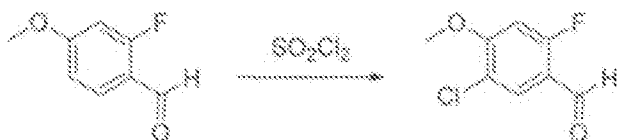
Приклади 5 і 6, показані в Таблиці 1 нижче, були або можуть бути одержані згідно з процедурами, аналогічними тим, які описані вище в Прикладі 4, при використанні відповідних вихідних матеріалів, описаних у розділах "Одержання" або одержаних з комерційних джерел.

Таблиця 1

Прикл.	Структура	Найменування	Маса [M+H] ⁺
5		2-(5-бром-6-метоксибензо[<i>b</i>]тіофен-2-карбоніл)циклопропан-1-карбонова кислота (одиначний енантіомер)	355, 357
6		2-(5-бром-6-метоксибензо[<i>b</i>]тіофен-2-карбоніл)циклопропан-1-карбонова кислота (одиначний енантіомер)	355, 357

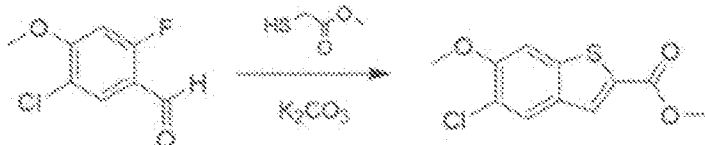
Приклад 7: 4-(5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

Стадія 1: 5-хлор-2-фтор-4-метоксибензальдегід



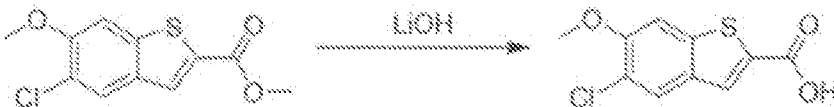
До перемішаного розчину 2-фтор-4-метоксибензальдегіду (1,00 г, 6,49 ммоль) в AcOH (2 мл) додавали SO₂Cl₂ (1,05 мл, 13,0 ммоль). Після перемішування при КТ протягом 12 год. реакція була завершена. Реакційну суміш виливали в льодяну воду (50 мл). Одержаний осад збирали вакуумною фільтрацією, промивали H₂O (3×20 мл) і сушили на повітрі з одержанням 5-хлор-2-фтор-4-метоксибензальдегіду. PXMC (C₈H₇ClFO₂) (ES, m/z): 189 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,18 (с, 1H), 7,88 (д, J=7,28 Гц, 1H), 6,72 (д, J=11,69 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H). ¹⁹F-NMR (376 МГц, CDCl₃): δ -119,91 (дд, J=7,15, 11,32 Гц).

Стадія 2: метил-5-хлор-6-метоксибензо [b] тіофен-2-карбоксилат



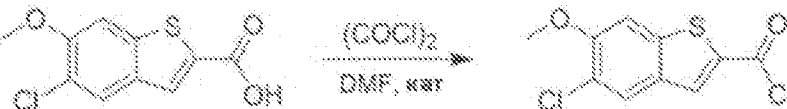
Суміш 5-хлор-2-фтор-4-метоксибензальдегіду (1,04 г, 5,51 ммоль), метил-2-меркаптоацетату (0,740 мл, 8,27 ммоль), K₂CO₃ (2,29 г, 16,5 ммоль) і DMF (50 мл) перемішували протягом 12 год. при 80 °С. Реакційну суміш охолоджували до КТ і виливали в 500 мл льодяної води. Додавали водн. HCl (1M) для доведення pH суміші до 5. Осад збирали фільтрацією, промивали H₂O (3×100 мл) і сушили при зниженому тиску з одержанням метил-5-хлор-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилату, який використовували безпосередньо на наступній стадії. PXMC (C₁₁H₁₀ClO₃S) (ES, m/z): 257 [M+H]⁺.

Стадія 3: 5-хлор-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбонова кислота

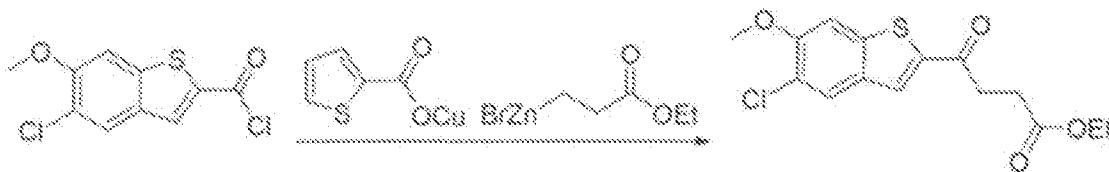


До перемішаної суспензії метил-5-хлор-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилату (1,15 г, 4,46 ммоль) в H₂O (10 мл), THF (10 мл) і MeOH (10 мл) додавали LiOH·H₂O (0,562 г, 13,4 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 50 °С протягом 3 год. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ і органічні розчинники видаляли перегонкою при зниженому тиску. Залишок розбавляли H₂O (20 мл) і промивали DCM (3×10 мл). Водний шар підкисляли водн. 1M HCl до pH 5, і одержаний осад промивали H₂O (3×10 мл). Тверду речовину, що залишилася, сушили при зниженому тиску з одержанням 5-хлор-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти. PXMC (C₁₀H₈ClO₃S) (ES, m/z): 243 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,43 (ушир., 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 3,94 (с, 3H).

Стадія 4: 5-хлор-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбонілхлорид

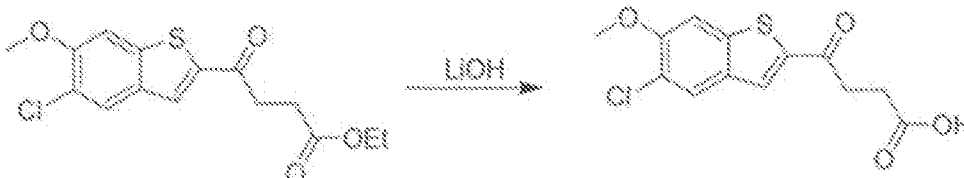


До суміші 5-хлор-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (215 мг, 0,886 ммоль) і THF (10 мл) додавали (COCl)₂ (0,4 мл, 4,73 ммоль) і DMF (4 мкл, 0,055 ммоль) при 0 °С. Одержану суміш перемішували при 80 °С протягом 16 год. і потім охолоджували до КТ. Суміш розбавляли толуолом (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Потім концентровану реакційну суміш двічі повторно розчиняли в толуолі (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Одержану концентровану реакційну суміш сушили in vacuo при 50-80 °С протягом 1 год. і потім заповнювали газоподібним Ar для зберігання. Одержаний 5-хлор-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбонілхлорид використовували на наступній стадії безпосередньо.

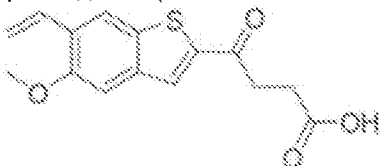
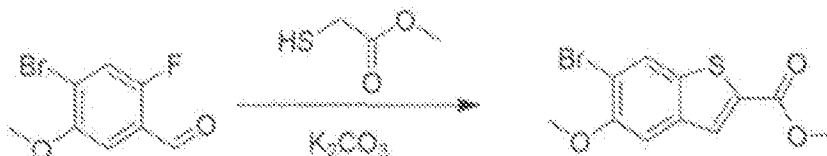
Стадія 5: етил-4-(5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат

У висушену в сушильній шафі колбу Шленка завантажували мішалку і ((тіофен-2-карбоніл)окси)мідь (500 мг, 2,62 ммоль) в атмосфері Ar. Колбу сушили при підключенні до джерела глибокого вакууму за допомогою нагрівання феном протягом 3 хв. Після охолодження до 0 °C бромід (3-етоксі-3-оксопропіл)цинку(II) (5,0 мл, 0,5M у THF, 2,5 ммоль) додавали в колбу за допомогою шприца з утворенням суміші. Після перемішування при 0 °C протягом 40 хв. до суміші додавали розчин 5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлориду (272 мг, 0,885 ммоль) в THF (5 мл). Одержану суміш поступово нагрівали до КТ і перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш гасили насич. водн. розчином NH₄Cl (20 мл) і екстрагували EtOAc (3×30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насич. водн. розчином Na₂CO₃ (2×15 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням етил-4-(5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату. PXMC (C₁₅H₁₆ClO₄S)

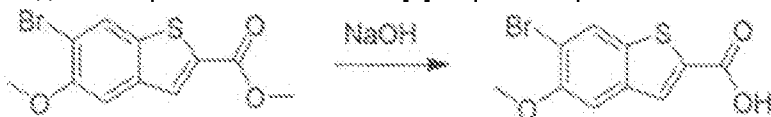
(ES, m/z): 327 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,87 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 4,16 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,32 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,78 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,27 (т, J=7,0 Гц, 5H).

Стадія 6: 4-(5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

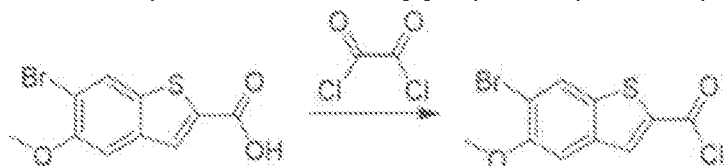
До перемішаного розчину етил-4-(5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (62 мг, 0,19 ммоль) в MeOH (6 мл) і H₂O (3 мл) додавали LiOH·H₂O (0,12 г, 5,0 ммоль). Суміш перемішували при 45 °C протягом 2 год. і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в H₂O (15 мл) і промивали DCM (2×15 мл). Водний шар підкисляли концентрованою водн. HCl до pH~2 і потім екстрагували DCM (5×10 мл). Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням 4-(5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутанової кислоти. PXMC (C₁₃H₁₂ClO₄S) (ES, m/z): 299 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 8,10 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,37-3,33 (м, 2H), 2,73 (т, J=6,5 Гц, 2H).

Приклад 8: 4-(5-метокси-6-вінілбензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислотаСтадія 1: метил-6-бром-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоксилат

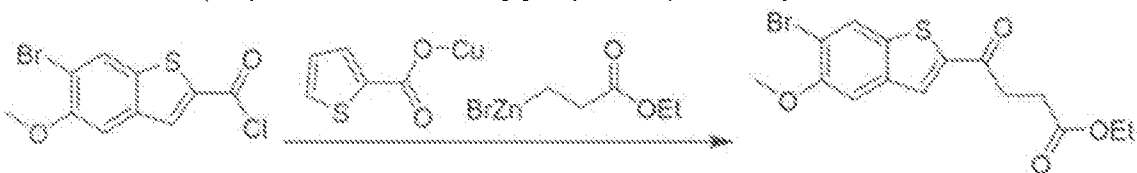
До перемішаного розчину 4-бром-2-фтор-5-метоксибензальдегіду (5,00 г, 21,5 ммоль) в DMF (100 мл) додавали метил-2-меркаптоацетат (2,51 г, 23,6 ммоль) і K₂CO₃ (8,90 г, 64,4 ммоль). Реакційну суміш дегазували N₂ 3 рази. Одержану суміш потім перемішували при КТ протягом 15 год. EtOAc (500 мл) і H₂O (1200 мл) додавали до реакційної суміші. Органічний шар відокремлювали і промивали насиченим сольовим розчином (2×200 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в PE) з одержанням метил-6-бром-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоксилату. PXMC (C₁₁H₁₀BrO₃S) (ES, m/z): 301, 303 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,01 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,94 (с, 3H).

Стадія 2: 6-бром-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонова кислота

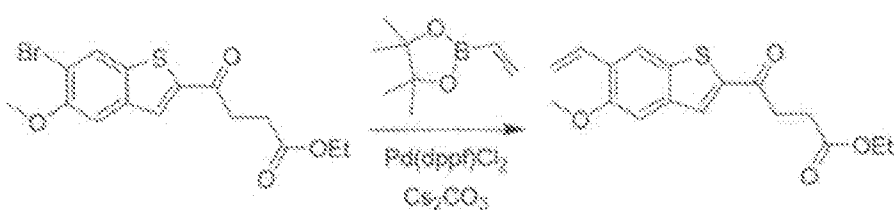
До суспензії метил-6-бром-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоксилату (1,45 г, 4,81 ммоль) в MeOH (20 мл), THF (20 мл) і H₂O (20 мл) додавали NaOH (1,93 г, 4 8,1 ммоль). Одержану суспензію нагрівали до 50 °С протягом 0,5 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску для видалення розчинника. До залишку додавали H₂O (200 мл) і додавали лимонну кислоту для доведення рН розчину до 6. Водну суспензію, що залишилася, екстрагували EtOAc (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням 6-бром-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 13,52 (ушир, с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 3,90 (с, 3H).

Стадія 3: 6-бром-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлорид

До перемішаного розчину 6-бром-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти (800 мг, 2,79 ммоль) у безводному THF (6 мл) додавали (COCl)₂ (1,06 г, 8,36 ммоль) по краплях при 0 °С. Потім суміш нагрівали при 75 °С протягом 15 год. і потім охолоджували до КТ. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного 6-бром-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлориду, який використовували безпосередньо на наступній стадії без подальшого очищення.

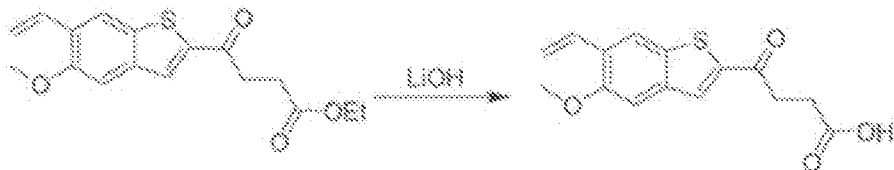
Стадія 4: етил-4-(6-бром-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат

Розчин броміду (3 етоксі-3-оксипропіл)цинку(II) (19,6 мл, 0,5M у THF, 9,82 ммоль) додавали у висушену в сушильній шафі колбу, що містить ((тіофен-2-карбоніл)окси)мідь (1,87 г, 9,82 ммоль), в атмосфері Ar при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. при 0 °С в атмосфері Ar. Дегазований Ar розчин 6-бром-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлориду (1,00 г, 3,27 ммоль) в THF (20 мл) потім додавали в реакційну суміш при 0 °С. Одержаній суспензії давали нагрітися до КТ і перемішували протягом додаткових 3 год. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С і гасили насич. водн. розчином NH₄Cl (50 мл). Суміші давали нагрітися до КТ і перемішували протягом 10 хв. Потім суміш фільтрували для видалення будь-якого твердого осаду, і фільтрат розбавляли EtOAc (50 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали додатковим насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку - неочищеного продукту. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (DCM в PE) з одержанням етил-4-(6-бром-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату. PXMS (C₁₅H₁₆BrO₄S) (ES, *m/z*): 371, 373 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,05 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 4,18 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,34 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,80 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадія 5: етил-4-(5-метокси-6-вінілбензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат

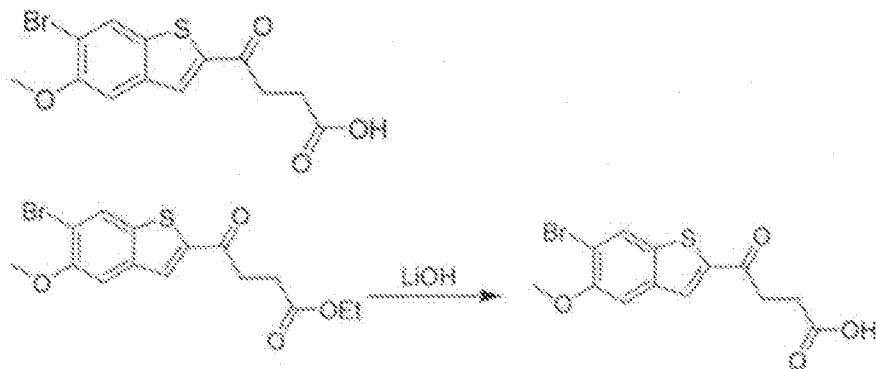
До перемішуваної суміші етил-4-(6-бром-5-метоксибензо-[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (40,0 мг, 0,108 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (33,2 мг, 0,215 ммоль) і Cs_2CO_3 (105 мг, 0,323 ммоль) в 1,4-діоксані (1,0 мл) і H_2O (0,2 мл) додавали дихлорид 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (12 мг, 0,022 ммоль). Реакційну суміш дегазували, поміщаючи її під знижений тиск і заповнюючи N_2 3 рази. Реакційну суміш перемішували при 90 °C в атмосфері N_2 протягом 2 год., охолоджували до КТ і фільтрували для видалення будь-яких твердих речовин. Фільтрат розбавляли EtOAc (5 мл) і насиченим сольовим розчином (5 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали додатковим насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням етил-4-(5-метокси-6-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату, який використовували для наступної стадії без подальшого очищення. PXMC ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}$) (ES, m/z): 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 6: 4-(5-метокси-6-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота



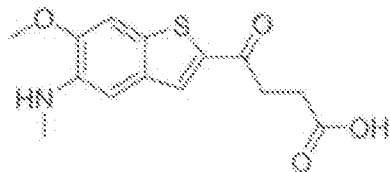
У перемішувану суспензію етил-4-(5-метокси-6-вінілбензо-[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (25 мг, 0,079 ммоль) в MeOH (0,5 мл), THF (0,5 мл) і H_2O (0,5 мл) додавали LiOH (18,8 мг, 0,785 ммоль). Одержану суспензію нагрівали до 50 °C протягом 2 год. і потім охолоджували до КТ. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску для видалення розчинника, і залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/ H_2O з 0,1 % TFA) з одержанням 4-(5-метокси-6-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанової кислоти. PXMC ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{S}$) (ES, m/z): 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 8,10 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,09 (дд, J=11,3, 17,8 Гц, 1H), 5,87 (ушир, д, J=17,4 Гц, 1H), 5,32 (ушир, д, J=11,2 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,37-3,32 (м, 2H), 2,71 (ушир, т, J=6,5 Гц, 2H).

Приклад 9: 4-(6-бром-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

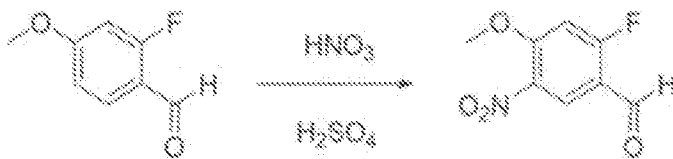


До суспензії етил-4-(6-бром-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату з Прикладу 8, стадія 4 (20 мг, 0,054 ммоль), в MeOH (0,5 мл), THF (0,5 мл) і H_2O (0,5 мл) додавали LiOH (1,3 мг, 0,054 ммоль). Одержану суспензію нагрівали до 50 °C протягом 2 год. і потім охолоджували до КТ. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску для видалення розчинника, і залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/ H_2O з 0,1 % TFA) з одержанням 4-(6-бром-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанової кислоти. PXMC ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrO}_4\text{S}$) (ES, m/z): 343, 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 8,12 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,36 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,74 (т, J=6,4 Гц, 2H).

Приклад 10: 4-(6-метокси-5-(метиламіно)бензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

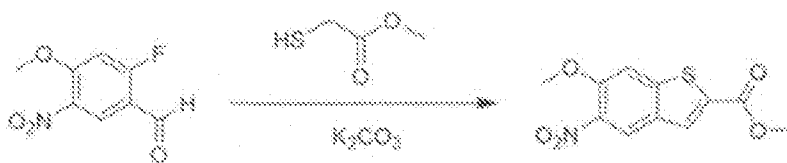


Стадія 1: 2-фтор-4-метокси-5-нітробензальдегід



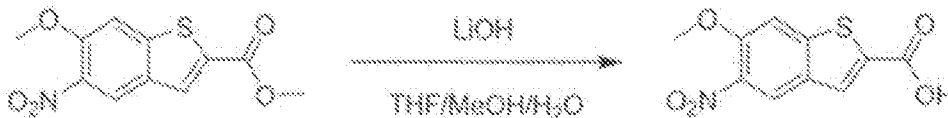
До перемішаного розчину 2-фтор-4-метоксибензальдегіду (1,00 г, 6,49 ммоль) у концентрованій H_2SO_4 (5,88 мл, 110 ммоль) при -15°C додавали концентровану HNO_3 (0,414 мл, 6,49 ммоль) у концентрованій H_2SO_4 (0,795 мл, 14,9 ммоль) по краплях протягом 5 хв. Після перемішування протягом 1 год. при температурі нижче -10°C реакційну суміш виливали в 50 мл льодяної води. Осад збирали фільтрацією. Осад на фільтрі промивали H_2O (3×100 мл) і сушили при зниженому тиску з одержанням 2-фтор-4-метокси-5-нітробензальдегіду, який використовували безпосередньо на наступній стадії. PXMC ($\text{C}_8\text{H}_7\text{FNO}_4$) (ES, m/z): 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,22 (с, 1H), 8,47 (д, $J=7,24$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=11,54$ Гц, 1H), 4,07 (с, 3H).

Стадія 2: метил-6-метокси-5-нітробензо[b]тіофен-2-карбоксилат



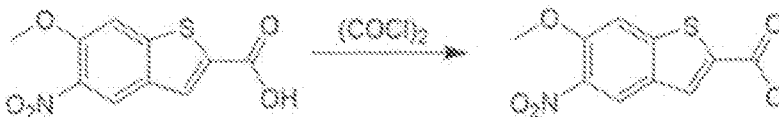
Суміш 2-фтор-4-метокси-5-нітробензальдегіду (1,14 г, 5,72 ммоль), метил-2-меркаптоацетату (0,77 мл, 8,6 ммоль) і K_2CO_3 (2,37 г, 17,2 ммоль) в DMF (50 мл) перемішували протягом 12 год. при 60°C . Реакційну суміш охолоджували до КТ і потім виливали в 500 мл льодяної води. Додавали водн. HCl (1М) для доведення рН до 5. Осад збирали фільтрацією, промивали H_2O (3×100 мл) і сушили при зниженому тиску з одержанням метил-6-метокси-5-нітробензо[b]тіофен-2-карбоксилату, який використовували безпосередньо на наступній стадії. PXMC ($\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_5\text{S}$) (ES, m/z): 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 3: 6-метокси-5-нітробензо[b]тіофен-2-карбонова кислота



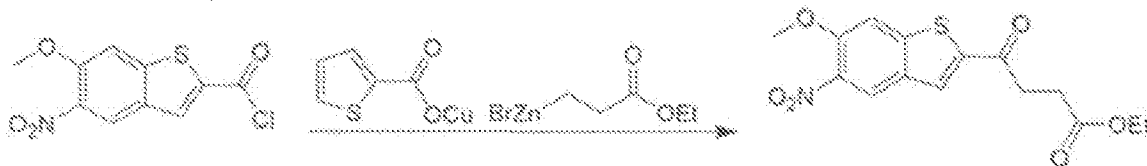
До суспензії метил-6-метокси-5-нітробензо[b]тіофен-2-карбоксилату (1,50 г, 5,61 ммоль) в H_2O (10 мл), THF (10 мл) і MeOH (10 мл) додавали $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,707 г, 16,8 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 50°C протягом 5 год. і потім охолоджували до КТ. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску, залишок розбавляли 20 мл H_2O і суміш екстрагували DCM (3×10 мл). Водний шар підкисляли водн. розчином HCl (1М) до рН 5. Осад збирали фільтрацією і потім промивали H_2O (3×10 мл). Одержану тверду фазу сушили при зниженому тиску з одержанням 6-метокси-5-нітробензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти, яку безпосередньо використовували на наступній стадії. PXMC ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}_5\text{S}$) (ES, m/z): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13,93-13,26 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 3,98 (с, 3H).

Стадія 4: 6-метокси-5-нітробензо[b]тіофен-2-карбонілхлорид

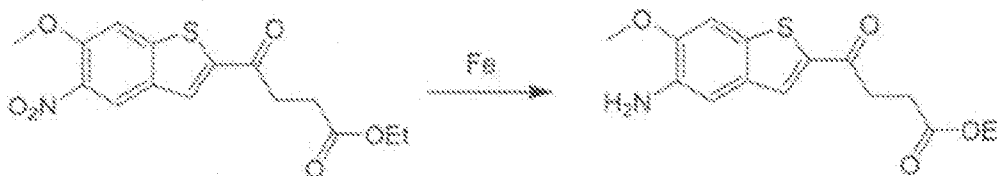


До перемішаного розчину 6-метокси-5-нітробензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (400 мг, 1,58 ммоль) у безводному THF (15 мл) додавали $(\text{COCl})_2$ 2 (1/20 г, 9,48 ммоль) по краплях при 0°C .

Суміш нагрівали при 75°C протягом 15 год. і потім охолоджували до КТ. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного 6-метокси-5-нітробензо[b]тіофен-2-карбонілхлориду, який використовували без подальшого очищення на наступній стадії.

Стадія 5: етил-4-(6-метокси-5-нітробензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат

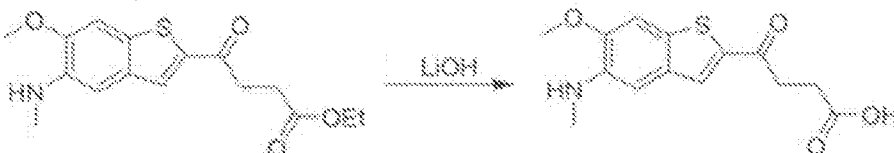
Розчин броміду (3-етоксі-3-оксопропіл)цинку(II) (17,7 мл, 0,5 М у THF, 8,83 ммоль) додавали у висушену в сушильній шафі колбу, що містить ((тіофен-2-карбоніл)окси)мідь (1,69 г, 8,83 ммоль), в атмосфері Ag при 0 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. при 0 °С в атмосфері Ag. Дегазований Ag розчин 6-метокси-5-нітробензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлориду (800 мг, 2,94 ммоль) в THF (10 мл) потім додавали в реакційну суміш при 0 °С; одержаній суспензії давали нагрітися до КТ і перемішували протягом додаткових 8 год. Реакційну суміш потім охолоджували до 0 °С і гасили насич. водн. розчином NH₄Cl (30 мл). Суміші давали нагрітися до КТ і перемішували протягом 10 хв. Суміш фільтрували і фільтрат розбавляли EtOAc (50 мл) і насиченим сольовим розчином (30 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали додатковим насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку - неочищеного продукту. Залишок очищали преп-ТШХ (SiO₂, DCM в PE) з одержанням етил-4-(6-метокси-5-нітробензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату. РХМС (C₁₅H₁₆NO₆S) (ES, *m/z*): 338 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,36 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,24-4,16 (м, 2H), 4,05 (с, 3H), 3,34 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,81 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,33-1,27 (м, 3H).

Стадія 6: етил-4-(5-аміно-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат

До розчину етил-4-(6-метокси-5-нітробензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (140 мг, 0,415 ммоль) в EtOH (2 мл), THF (2 мл) і H₂O (2 мл) додавали Fe (116 мг, 2,08 ммоль) і NH₄Cl (222 мг, 4,15 ммоль). Суміш нагрівали до 80 °С протягом 1 год., охолоджували до КТ і фільтрували. До фільтрату додавали H₂O (10 мл) і водний шар екстрагували EtOAc (3×5 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO₄ і фільтрували. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням етил-4-(5-аміно-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату, який використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. РХМС (C₁₅H₁₈NO₄S) (ES, *m/z*): 308 [M+H]⁺.

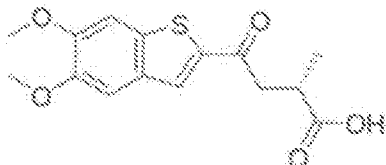
Стадія 7: етил-4-(6-метокси-5-(метиламіно)бензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат

До перемішаного розчину етил-4-(5-аміно-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (55 мг, 0,18 ммоль), MeB(OH)₂ (16,1 мг, 0,268 ммоль) і ру (56,6 мг, 0,716 ммоль) в 1,4-діоксані (2,0 мл) додавали діацетоксимідь (48,8 мг, 0,268 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 2 год. і потім охолоджували до КТ. Суміш фільтрували і фільтрат розбавляли EtOAc (5,0 мл) і насиченим сольовим розчином (5,0 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали додатковим насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску з одержанням етил-4-(6-метокси-5-(метиламіно)бензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату, який використовували безпосередньо на наступній стадії без очищення. РХМС (C₁₆H₂₀NO₄S) (ES, *m/z*): 322 [M+H]⁺.

Стадія 8: 4-(6-метокси-5-(метиламіно)бензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

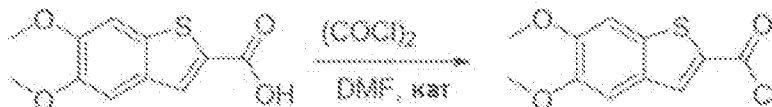
До суспензії етил-4-(6-метокси-5-(метиламіно)бензо-[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (30 мг, 0,093 ммоль) в MeOH (0,5 мл), THF (0,5 мл) і H₂O (0,5 мл) додавали LiOH (44,7 мг, 1,87 ммоль). Одержану суспензію нагрівали до 50 °C протягом 2 год. і потім охолоджували до КТ. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску для видалення розчинника, і залишок очищали преп-
 5 ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням 4-(6-метокси-5-(метиламіно)бензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанової кислоти. РХМС (C₁₄H₁₆NO₄S) (ES, m/z): 294 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 8,07 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,36-3,33 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,73 (т, J=6,4 Гц, 2H).

Приклад 11: (S)-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



10

Стадія 1: 5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбонілхлорид

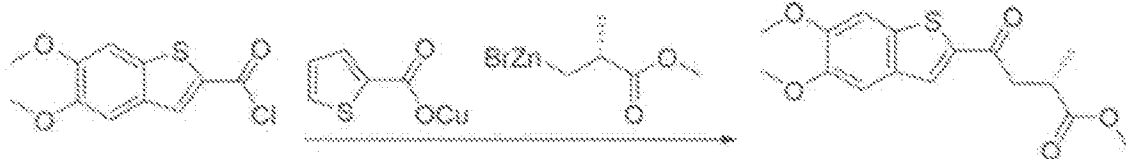


15

До перемішаного розчину 5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти з Одержання 3 (5,0 г, 21 ммоль) в THF (200 мл) при 0 °C у атмосфері Ar додавали (COCl)₂ (5,5 мл, 63 ммоль), потім DMF (0,1 мл, 1,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., і потім давали нагрітися до КТ і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і одержаний 5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбонілхлорид використовували на наступній стадії без очищення. ¹H-ЯМР (600 МГц, CH₃CN-d₃): δ 8,25 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,88 (с, 3H).

20

Стадія 2: метил-(S)-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноат



25

У висушену в сушильній шафі, продукту Ar круглодонну колбу, що містить тіофен-2-карбоксилат міді(I) (797 мг, 4,2 ммоль), при 0 °C по краплях додавали бромід (R)-(3-метокси-2-метил-3-оксопропіл) цинку (II) (7,8 мл, 0,5M в THF, 3,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 20 хв. Суспензію 5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбонілхлориду (777 мг, 3,0 ммоль) в THF (15 мл) додавали по краплях у реакційну суміш. Реакційній суміші давали нагрітися до КТ і перемішували протягом 6 год.

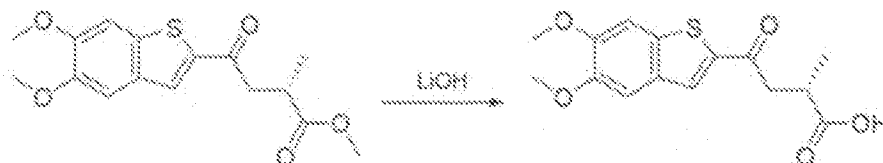
Реакційну суміш розбавляли насич. водн. розчином NH₄Cl (15 мл), а потім DCM (30 мл). Осади видаляли фільтрацією перед екстракцією.

30

Шари розділяли і водний шар екстрагували DCM (3×30 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі ((25 % EtOH в EtOAc) в Hex) з одержанням метил-(S)-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату. РХМС (C₁₆H₁₉O₅S) (ES, m/z): 323 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CHCl₃-d): δ 7,89 (с, 1H), 7,26 (с, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 3,48 (дд, J=16,9, 7,6 Гц, 1H), 3,22-3,16 (м, 1H), 3,05 (дд, J=16,9, 6,0 Гц, 1H), 1,31 (д, J=7,2 Гц, 3H).

35

Стадія 3: (S)-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



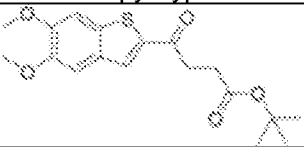
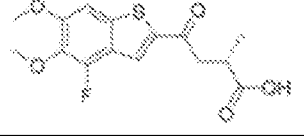
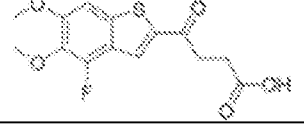
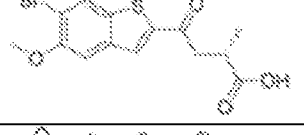
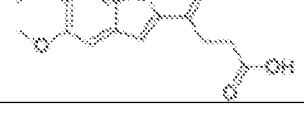
До розчину метил-(S)-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату (200 мг, 0,62 ммоль) в H₂O (1,2 мл) і THF (5 мл) додавали LiOH (59 мг, 2,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при КТ. Реакційну суміш доводили до pH~2, використовуючи додаткову 1M водн. HCl. До реакційної суміші додавали DCM (15 мл) і шари розділяли. Органічний шар концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою

40

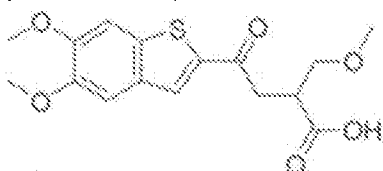
хроматографією на силікагелі ((25 % EtOH в EtOAc) в Hex) з одержанням (S)-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти. РХМС (C₁₅H₁₇O₅S) (ES, m/z): 309 [M+H]⁺. ¹H-NMR (600 МГц, CH₃OH-d₄): δ 8,06 (с, 1H), 7,41 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,46 (дд, J=17,1, 8,3 Гц, 1H), 3,08 (дд, J=17,2, 5,3 Гц, 1H), 3,04-2,98 (м, 1H), 1,26 (д, J=7,1 Гц, 3H).

5 Приклади 12-16, показані в Таблиці 2 нижче, були або можуть бути одержані згідно з процедурами, аналогічними тим, які описані вище в Прикладі 11, при використанні відповідних вихідних матеріалів, описаних у розділах "Одержання" або одержаних з комерційних джерел.

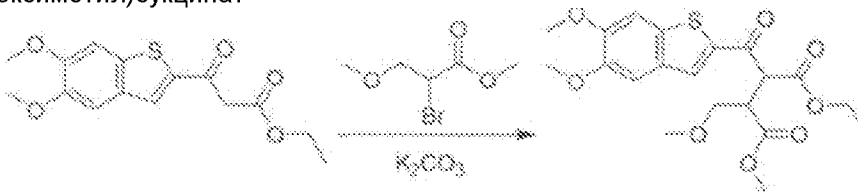
Таблиця 2

Прикл.	Структура	Найменування	Маса [M+H] ⁺
12		трет-бутил-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат	295 [M-C ₄ H ₈]
13		(S)-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота	327
14		4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота	313
15		(S)-4-(6-бром-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота	357, 359
16		4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота	295

10 Приклад 17: 4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-(метоксиметил)-4-оксобутанова кислота



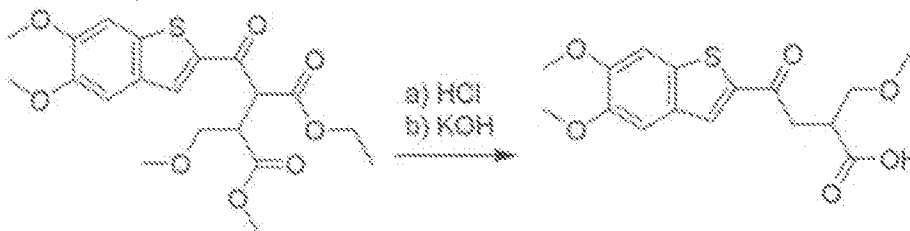
Стадія 1: 1-етил-4-метил-2-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)-3-(метоксиметил)сукцинат



15 До перемішаного розчину етил-3-(5,6-диметоксибензо-[b]тієн-2-іл)-3-оксопропаноату (Specs, 231 мг, 0,75 ммоль) в DMF (2,5 мл) додавали метил-2-бром-3-метоксипропаноат (125 мкл, 0,93 ммоль) КТ. Потім реакційну суміш розбавляли H₂O (3 мл) і DCM (6 мл). Фази розділяли і водний шар промивали DCM (3 × 6 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і сушили протягом ночі in vacuo. Продукт очищали колонковою

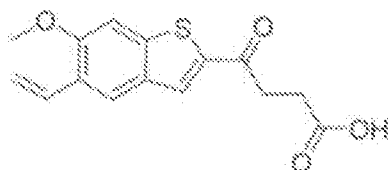
20 хроматографією на силікагелі ((25 % EtOH в EtOAc) в Hex) з одержанням 1-етил-4-метил-2-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)-3-(метоксиметил)сукцинату, який використовували без подальшого очищення. РХМС (C₂₀H₂₅O₈S) (ES, m/z): 425 [M+H]⁺.

Стадія 2: 4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-(метоксиметил)-4-оксобутанова кислота

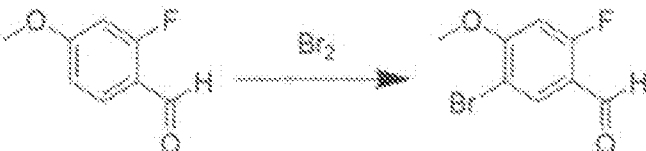


До перемішаного розчину 1-етил-4-метил-2-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)-3-(метоксиметил)сукцинату (200 мг, 0,5 ммоль) в EtOH (3 мл) додавали водн. розчин HCl (490 мкл, 6М, 2,9 ммоль) при КТ. Реакційну суміш нагрівали до 100 °С у герметично закритому флаконі для мікрохвильової печі протягом 2 год. Після охолодження до перемішаної реакційної суміші додавали водн. розчин KOH (490 мкл, 10 М, 4,9 ммоль) і реакційну суміш продовжували нагрівати при 100 °С протягом 1 год. рН реакційної суміші доводили до ~2 за допомогою водн. розчину HCl (1М), відповідно до тест-смужок рН. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску для видалення EtOH, потім розбавляли DCM (10 мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували DCM (3×10 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі ((25 % EtOH в EtOAc) в Hex). Фракції, що містять продукт, концентрували при зниженому тиску з одержанням 4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-(метоксиметил)-4-оксобутанової кислоти. Рацемічну суміш розділяли за допомогою хіральної НФХ (Chiracel OJ-H (250×21 мм), 25 % MeOH (+0,25 % DMEA) в CO₂), з одержанням двох сполук з часом утримування 3,12 хв. і 3,96 хв. Концентрація першого піка елювання давала продукт. РХМС (C₁₆H₁₉O₆S) (ES, m/z): 339 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): δ 12,32 (1H, ушир, с), 8,18 (1H, с), 7,56 (1H, с), 7,44 (1H, с), 3,83 (3H, с), 3,80 (3H, с), 3,58-3,51 (2H, м), 3,46-3,40 (1H, м), 3,22 (3H, с), 3,09-3,07 (2H, м).

Приклад 18: 4-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота



Стадія 1: 5-бром-2-фтор-4-метоксибензальдегід



2-фтор-4-метоксибензальдегід (9,0 г, 58 ммоль) додавали повільно (порціями) до розчину Br₂ (6,0 мл, 120 ммоль) в MeOH (40 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. Розчин NaHSO₃ (24,3 г, 234 ммоль) в H₂O (300 мл) повільно додавали до реакційної суміші при 0 °С. Одержану суспензію потім перемішували протягом 30 хв. при 0 °С. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат промивали додатковою кількістю води (3×25 мл). Фільтрат потім сушили при зниженому тиску з одержанням 5-бром-2-фтор-4-метоксибензальдегіду. Продукт використовували без очищення. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 10,02 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,26 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

Стадія 2: трет-бутил-5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилат

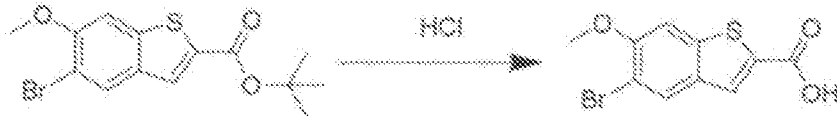


K₂CO₃ (19,0 г, 137 ммоль) додавали повільно (порціями) до розчину 5-бром-2-фтор-4-метоксибензальдегіду (10,7 г, 45,8 ммоль) і трет-бутил-2-меркаптоацетату (6,65 мл, 45,8 ммоль) в DMF (50 мл) при 20 °С у атмосфері Ar. Реакційну суміш перемішували і нагрівали до 100 °С протягом 16 год. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ і розбавляли Et₂O (1000 мл).

Потім суміш промивали H₂O (500 мл, потім 2×250 мл), і об'єднані водні шари екстрагували Et₂O (2×200 мл). Органічні шари потім об'єднували і промивали насиченим сольовим розчином

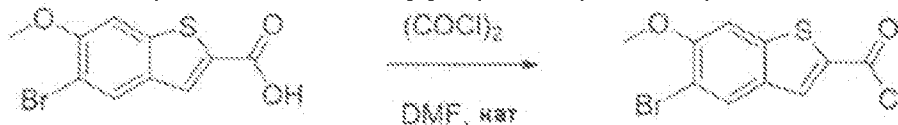
(50 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням трет-бутил-5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоксилату. Продукт використовували без очищення. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8,26 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,55 (с, 9H).

5 Стадія 3: 5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонова кислота



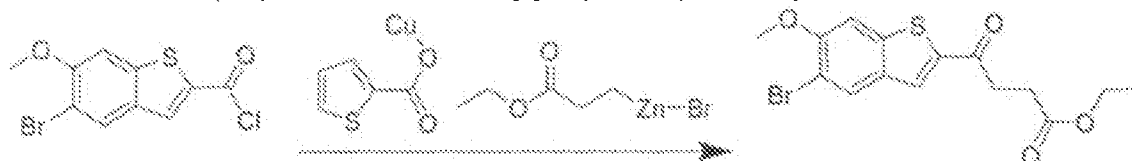
HCl (56 мл, 4, OM в 1,4-діоксані, 230 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоксилату (15,5 г, 45,0 ммоль) в DCM (200 мл) при 20 °C. Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 3 днів. Потім реакційну суміш розбавляли додаванням по краплях Hex (500 мл). Одержану суспензію перемішували протягом додаткових 2 год. після додавання при КТ. Реакційну суміш фільтрували і зібрані тверді речовини промивали Hex (2×50 мл) і сушили при зниженому тиску з одержанням 5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти, яку використовували без очищення. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 13,42 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 3,93 (с, 3H).

15 Стадія 4: 5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлорид



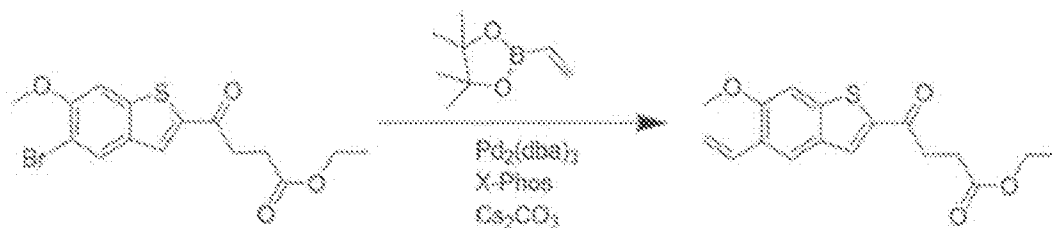
DMF (0,049 мл, 0,63 ммоль) додавали повільно (по краплях) до розчину 5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти (6,0 г, 21 ммоль) і $(\text{COCl})_2$ (5,5 мл, 63 ммоль) в THF (100 мл) при 0 °C у атмосфері Ar. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. і потім давали нагрітися до КТ. Реакційну суміш перемішували протягом 18 год. при КТ. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням 5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлориду. Продукт використовували без очищення.

Стадія 5: етил-4-(5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат



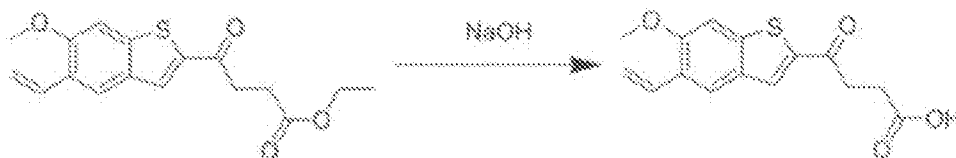
25 Розчин броміду (3-етоксі-3-оксипропіл)цинку(II) (13,8 мл, 0,50M в THF, 6,9 ммоль) додавали у висушену в сушильній шафі колбу, що містить ((тіофен-2-карбоніл)окси)мідь (1,31 г, 6,87 ммоль), в атмосфері Ar при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. при 0 °C в атмосфері Ar. Дегазований Ar розчин 5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлориду (1,52 г, 4,98 ммоль) в THF (25,0 мл) потім додавали через канюлю в реакційну суміш при 0 °C; одержаній суспензії давали нагрітися до КТ і перемішували протягом додаткових 3 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C і гасили насич. водн. NH_4Cl (50 мл). Суміші давали нагрітися до КТ і перемішували протягом додаткових 10 хв. Суміш фільтрували і фільтрат розбавляли EtOAc (500 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали додатковим насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в DCM) з одержанням етил-4-(5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату. PXMC ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrO}_4\text{S}$) (ES, m/z): 371, 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8,27 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 4,07-4,02 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,35-3,25 (м, 2H), 2,68-2,64 (м, 2H), 1,20-1,14 (м, 3H).

40 Стадія 5: етил-4-(6-метокси-5-вінілбензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат



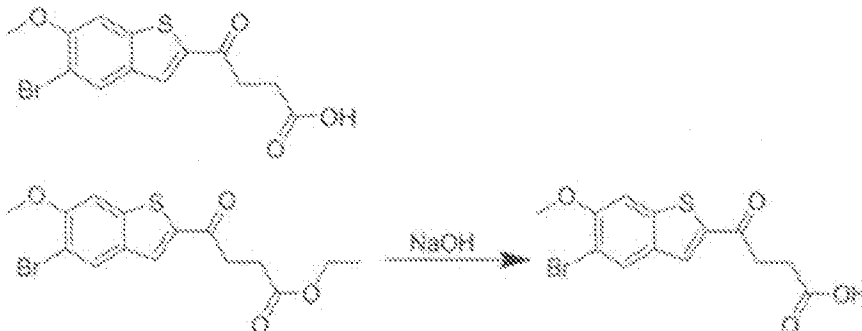
До дегазованої Ag суміші етил-4-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (100 мг, 0,269 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (50 мг, 0,32 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 мг, 0,013 ммоль), X-phos (13 мг, 0,027 ммоль) і CS_2CO_3 (263 мг, 0,808 ммоль) додавали 1,4-діоксан (3 мл) і H_2O (0,3 мл) при дегазації Ag. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. при дегазації Ag (підповерхневе барботування), після чого суміш нагрівали до 90 °C в атмосфері Ag протягом 2 год. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ і розбавляли EtOAc (20 мл). Одержану суспензію фільтрували через фриту, що містить MgSO_4 . Органічний шар (фільтрат) концентрували при зниженому тиску. Одержаний неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в DCM) з одержанням етил-4-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату. РХМС ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}$) (ES, m/z): 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадія 7: 4-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота



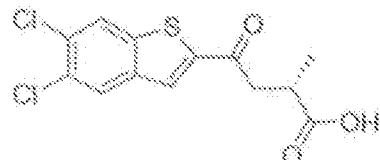
Водний розчин NaOH (0,33 мл, 1,0М, 0,33 ммоль) додавали до розчину етил-4-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (21 мг, 0,066 ммоль) в MeOH (4,0 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 18 год. Реакційну суміш гасили водним розчином HCl (0,33 мл, 1,0М, 0,33 ммоль) і потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний неочищений залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/ H_2O з 0,1 % TFA) з одержанням 4-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанової кислоти. РХМС ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{S}$) (ES, m/z): 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 12,21 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,00 (дд, J=17,5, 11,5 Гц, 1H), 5,87 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,33 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,30-3,24 (м, 2H), 2,63-2,56 (м, 2H).

Приклад 19: 4-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

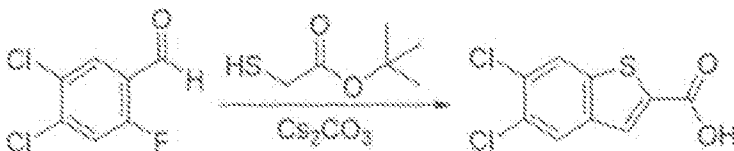


Водний розчин NaOH (0,54 мл, 1,0 М, 0,54 ммоль) додавали до розчину етил-4-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату з Прикладу 17, стадія 5 (40 мг, 0,11 ммоль), в MeOH (2,0 мл). Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 24 год. Реакційну суміш гасили водним розчином HCl (0,54 мл, 1,0М, 0,54 ммоль). Потім суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку - неочищеного продукту. Одержаний неочищений залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/ H_2O з 0,1% TFA) з одержанням 4-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанової кислоти. РХМС ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrO}_4\text{S}$) (ES, m/z): 343, 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 12,23 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,29-3,24 (м, 2H), 2,62-2,57 (м, 2H).

Приклад 20: 4-((S)-4-(5,6-дихлорбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота

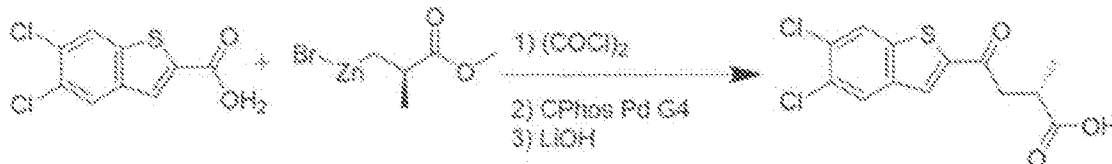


Стадія 1: 5,6-дихлорбензо[b]тіофен-2-карбонова кислота



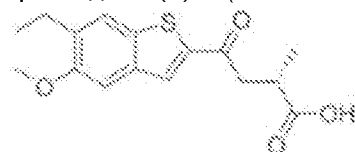
До розчину 4,5-дихлор-2-фторбензальдегіду (V-Pharma, 386 мг, 2,00 ммоль), трет-бутил-2-меркаптоацетату (356 мг, 2,40 ммоль) і толуолу (5 мл) додавали Cs_2CO_3 (1,30 г, 4,00 ммоль), і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Потім реакційну суміш фільтрували і фільтрат промивали толуолом (5 мл). Потім до фільтрату додавали TFA (10 мл) і суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували, промивали толуолом і гексанами і сушили при зниженому тиску з одержанням 5,6-дихлорбензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти. PXMC ($\text{C}_9\text{H}_3\text{Cl}_2\text{O}_2\text{S}$) (ES, m/z): 245 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Стадія 2: (S)-4-(5,6-дихлорбензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота

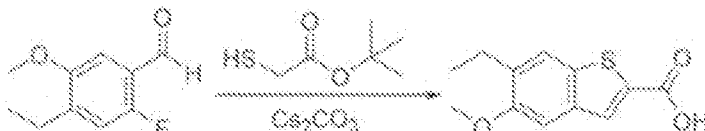


До суміші 5,6-дихлорбензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти (0,049 г, 0,20 ммоль) і DCM (2 мл) додавали DMF (4 мкл, 0,055 ммоль). Потім додавали $(\text{COCl})_2$ (0,175 мл, 2,00 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняли в THF (2,0 мл), додавали CPhos Pd G4 з Одержання 1 (0,033 г, 0,040 ммоль), і суміш перемішували при додаванні відразу всього броміду (R)-(3-метокси-2-метил-3-оксопропіл)цинку(II) (0,40 мл, 0,5M в THF, 0,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. і потім додавали LiOH (0,048 г, 2,0 ммоль), H_2O (1 мл) і MeOH (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ще 2 год. і потім розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали преп-BEPX (ACN/ H_2O з 0,1 % TFA) з одержанням (S)-4-(5,6-дихлорбензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти. PXMC ($\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$) (ES, m/z): 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,45 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 3,38 (дд, $J=17,4, 8,5$ Гц, 1H), 3,10 (дд, $J=17,6, 5,0$ Гц, 1H), 2,90-2,84 (м, 1H), 1,16 (Д, 3H).

Приклад 21: (S)-4-(6-етил-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота

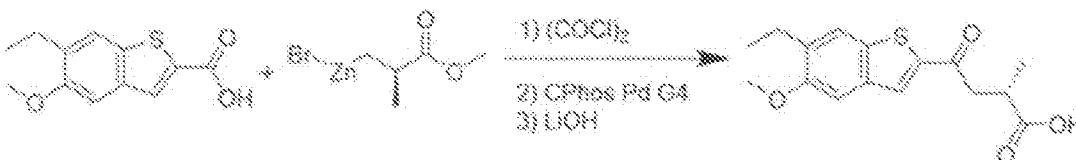


Стадія 1: 6-етил-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонова кислота



До перемішаного розчину 4-етил-2-фтор-5-метоксибензальдегіду (Biogene Organics, 364 мг, 2,00 ммоль), трет-бутил-2-меркаптоацетату (356 мг, 2,40 ммоль) і толуолу (5 мл) додавали Cs_2CO_3 (1,30 г, 4,00 ммоль) і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Потім реакційну суміш фільтрували і фільтрат промивали толуолом (5 мл). Потім до фільтрату додавали TFA (10 мл) і суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували, промивали толуолом і Hex і сушили при зниженому тиску з одержанням 6-етил-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти. PXMC ($\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{S}$) (ES, m/z): 236 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

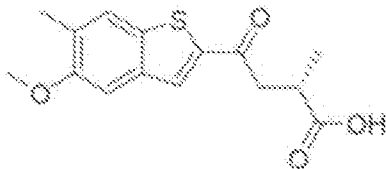
Стадія 2: (S)-4-(6-етил-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



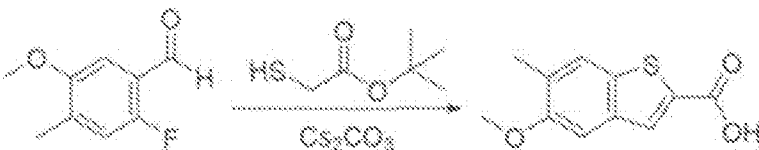
До суміші 6-етил-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти (0,047 г, 0,20 ммоль) і DCM (2 мл) додавали DMF (4 мкл, 0,055 ммоль). Потім додавали $(\text{COCl})_2$ (0,175 мл, 2,00 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняли в THF (2,0 мл), додавали CPhos Pd G4 з Одержання 1 (0,033 г, 0,040 ммоль), і суміш перемішували при додаванні відразу всього броміду (R)-(3-метокси-2-метил-3-оксопропіл)цинку(II) (0,40 мл, 0,5M в THF, 0,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. і потім додавали LiOH (48 мг, 2,0 ммоль), H_2O (1 мл) і MeOH (1

мл). Реакційну суміш перемішували протягом ще 2 год. і потім розчинник видаляли при зниженому тиску. Потім залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням (S)-4-(6-етил-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти. РХМС (C₁₆H₁₉O₄S) (ES, m/z): 307 [M+H]⁺. ¹H-НМР (600 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,21 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,38 (дд, J=17,4, 8,5 Гц, 1H), 3,07 (дд, J=17,4, 5,1 Гц, 1H), 2,87-2,84 (м, 1H), 2,65 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,16-1,14 (м, 6H).

Приклад 22: (S)-4-(5-метокси-6-метилбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота

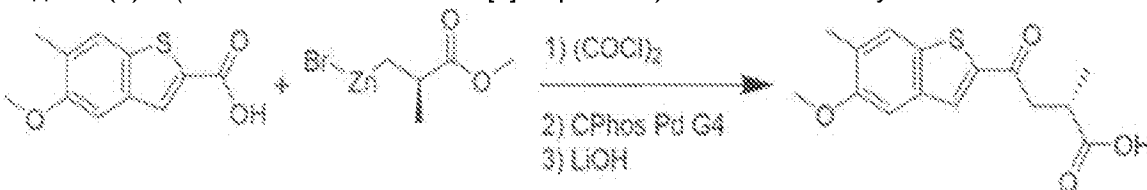


Стадія 1: 5-метокси-6-метилбензо[b]тіофен-2-карбонова кислота



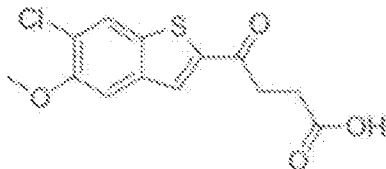
До перемішаного розчину 2-фтор-5-метокси-4-метилбензальдегіду (Biogene Organics, 336 мг, 2,00 ммоль), трет-бутил-2-меркаптоацетату (356 мг, 2,40 ммоль) і толуолу (5 мл) додавали Cs₂CO₃ (1,30 г, 4,00 ммоль), і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат промивали толуолом (5 мл). Потім до фільтрату додавали TFA (10 мл) і суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували, промивали толуолом і Hex і сушили при зниженому тиску з одержанням 5-метокси-6-метилбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти. РХМС (C₁₁H₉O₃S) (ES, m/z): 221 [M-H]⁻.

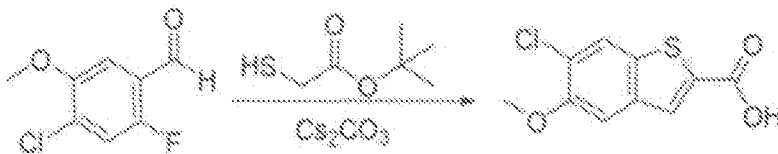
Стадія 2: (S)-4-(5-метокси-6-метилбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



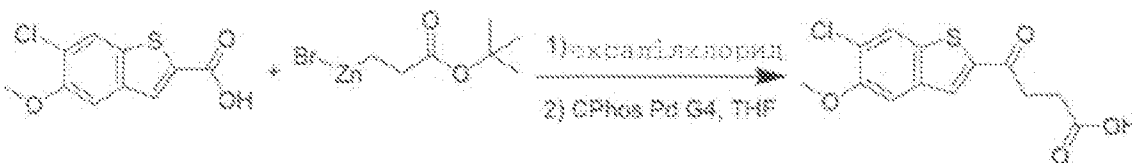
До суміші 5-метокси-6-метилбензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (0,044 г, 0,20 ммоль) і DCM (2 мл) додавали DMF (4 мкл, 0,055 ммоль). Потім додавали (COCl)₂ (0,175 мл, 2,00 ммоль) і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняли в THF (2,0 мл), додавали CPhos Pd G4 (0,033 г, 0,040 ммоль), і суміш перемішували при додаванні відразу всього броміду (R)-(3-метокси-2-метил-3-оксopopіл)цинку(II) (0,40 мл, 0,5M в THF, 0,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. і потім додавали LiOH (48 мг, 2,0 ммоль), H₂O (1 мл) і MeOH (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ще 2 год. і потім розчинник видаляли при зниженому тиску. Потім залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням (S)-4-(5-метокси-6-метилбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти. РХМС (C₁₅H₁₇O₄S) (ES, m/z): 293 [M+H]⁺. ¹H-НМР (600 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,21 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,38 (дд, J=17,4, 8,5 Гц, 1H), 3,06 (дд, J=17,4, 5,2 Гц, 1H), 2,88-2,83 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,15 (д, J=7,2 Гц, 3H).

Приклад 23 4-(6-хлор-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

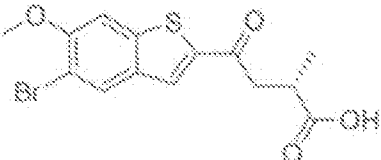
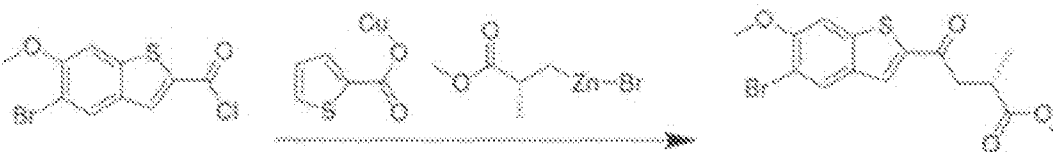


Стадія 1: 6-хлор-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонова кислота

До перемішаного розчину 4-хлор-2-фтор-5-метоксибензальдегіду (38 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил-2-меркаптоацетату (54 мг, 0,30 ммоль) і 1,4-діоксану (2 мл) додавали Cs₂CO₃ (326 мг, 1,00 ммоль), і реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. Потім реакційну суміш фільтрували, промивали 1,4-діоксаном (2 мл) і концентрували при зниженому тиску. Концентрат суспендували в DCM (1 мл) і додавали TFA (1 мл). Потім реакційну суміш перемішували при КТ протягом 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням 6-хлор-5-метоксибензо [*b*] тіофен-2-карбонової кислоти. PXMC (C₁₀H₆ClO₃S) (ES, m/z): 241 [M-H].

Стадія 2: 4-(6-хлор-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

До суміші 6-хлор-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти (0,045 г, 0,20 ммоль) і DCM (2 мл) додавали DMF (4 мкл, 0,055 ммоль). Потім додавали (COCl)₂ (0,175 мл, 2,00 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год. і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняли в THF (2,0 мл), додавали CPhos Pd G4 з Одержання 1 (0,033 г, 0,040 ммоль), і суміш перемішували при додаванні відразу всього броміду 3-трет-бутоксі-3-оксопропілцинку (0,40 мл, 0,5М в THF, 0,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. і потім розчинник видаляли при зниженому тиску. Потім додавали DCM (1 мл) і TFA (1 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ще 2 год. і потім розчинник видаляли при зниженому тиску. Потім залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням 4-(6-хлор-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутанової кислоти. PXMC (C₁₃H₁₂ClO₄S) (ES, m/z): 299 [M+H]⁺. ¹H-NMR (600 МГц, DMSO-d₆): δ 8,23 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,23 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,52 (т, J=6,4 Гц, 2H).

Приклад 24: (S)-4-(6-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислотаСтадія 1: метил-(S)-4-(5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноат

Розчин броміду (R)-(3-метокси-2-метил-3-оксопропіл)-цинку(II) (57,7 мл, 0,50М) у ТГФ (28,9 ммоль) додавали у висушену в сушильній шафі колбу, що містить ((тіофен-2-карбоніл)окси)мідь (5,50 г, 28,9 ммоль), в атмосфері Ar при 0 °С.

Реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. при 0 °С в атмосфері Ar. Дегазований Ar розчин 5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлориду з Прикладу 18, стадія 4 (6,39 г, 20,9 ммоль), в THF (100 мл) потім додавали через канюлю в реакційну суміш при 0 °С. Одержаний суспензії давали нагрітися до КТ і перемішували протягом додаткових 3 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і додавали через канюлю до перемішуваної суміші насич. водн. NH₄Cl (300 мл) і EtOAc (500 мл). Суміші давали нагрітися до КТ і перемішували протягом додаткових 16 год. Суміш фільтрували і фільтрат розбавляли EtOAc (1000 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали додатковим насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в DCM) з

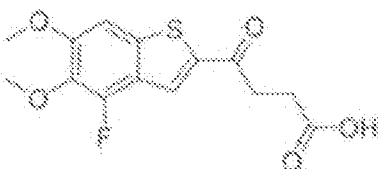
одержанням метил-(S)-4-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату. РХМС ($C_{15}H_{16}BrO_4S$) (ES, m/z): 371, 373 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,27-8,24 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 3,01-2,93 (м, 1H), 1,19 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

5 Стадія 2: (S)-4-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота

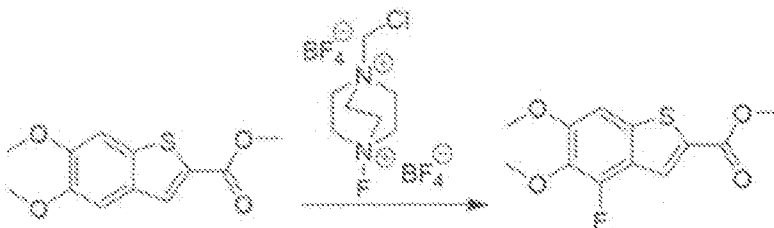


Водний розчин NaOH (0,61 мл, 1,0M, 0,61 ммоль) додавали до розчину метил-(S)-4-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату (50 мг, 0,14 ммоль) в THF (4,0 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 18 год. Реакційну суміш гасили водним розчином HCl (0,61 мл, 1,0M, 0,61 ммоль). Потім суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку - неочищеного продукту, який очищали преп-ВЕРХ (ACN/ H_2O з 0,1 % TFA) з одержанням (S)-4-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти. РХМС ($C_{14}H_{14}BrO_4S$) (ES, m/z): 357, 359 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 12,22 (с, 1H), 8,27-8,24 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,94-2,85 (м, 1H), 1,18 (д, $J=7,5$ Гц, 3H).

15 Приклад 25: 4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

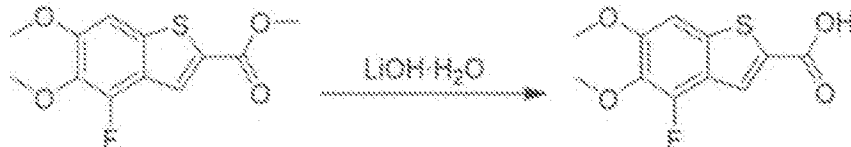


Стадія 1: метил-4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилат



20 1-Хлорметил-4-фтор-1,4-діазоніабіцикло[2.2.2]октану біс-(тетрафторборат) (SelectfluorTM, 77 мг, 0,22 ммоль) додавали до суміші метил-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилату з Одержання 2 (50 мг, 0,2 ммоль) в ACN (1 мл) при КТ. Одержану суміш перемішували при 45 °C протягом 15 год. Суміш охолоджували до КТ, розбавляли насич. водн. $NaHCO_3$ (10 мл) і екстрагували EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали преп-ТШХ (SiO_2 , EtOAc в PE) з одержанням метил-4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилату. РХМС ($C_{12}H_{12}FO_4S$) (ES, m/z): 293 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,05 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,94 (с, 3H).

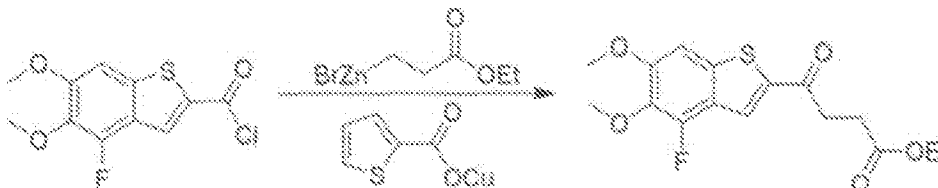
25 Стадія 2: 4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбонова кислота



30 $LiOH \cdot H_2O$ (71,4 мг, 1,70 ммоль) додавали порціями до суміші метил-4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоксилату (46 мг, 0,17 ммоль) в THF (3 мл), MeOH (1 мл) і H_2O (1 мл) при КТ. Потім суміш перемішували протягом 15 год. Суміш доводили до pH=5 за допомогою 1N. HCl і екстрагували EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/ H_2O з 0,1 % TFA) з одержанням 4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти. РХМС ($C_{11}H_9FO_4S$) (ES, m/z): 257 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,12 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,97 (с, 3H).

Стадія 3: 4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлорид

До перемішаного розчину 4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти (153 мг, 0,60 ммоль) у безводному THF (5 мл) додавали (COCl)₂ (0,21 мл, 2,40 ммоль) по краплях при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. і потім при КТ протягом 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням 4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлориду, який використовували без подальшого очищення.

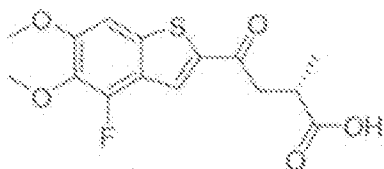
Стадія 4: етил-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат

Суспензію тіофен-2-карбоксилату міді(І) (125 мг, 0,65 ммоль) барботували N₂ протягом 5 хв. і потім охолоджували до 0 °С. Розчин броміду (3-етоксі-3-оксопропіл)цинку(ІІ) (17,7 мл, 0,5М в THF, 8,83 ммоль) додавали в атмосфері N₂ при 0 °С, і реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. при 0 °С. Барботований N₂ розчин 4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлориду (130 мг, 0,47 ммоль) в THF (3 мл) потім додавали в реакційну суміш при 0 °С. Одержаній суспензії давали нагрітися до КТ і перемішували протягом додаткових 8 год. Реакційну суміш виливали в насич. водн. NH₄Cl (20 мл) при перемішуванні. Суміш екстрагували EtOAc (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали H₂O і насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням етил-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату. РХМС (C₁₆H₁₈FO₅S) (ES, m/z): 341 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,02 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,10 (т, J=1,0 Гц, 1H), 4,19 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,05-3,97 (м, 6H), 3,36 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,81 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H).

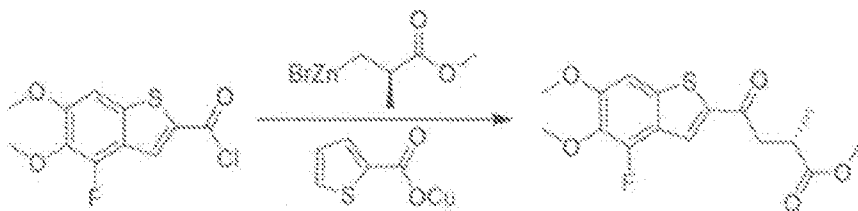
Стадія 5: 4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

До розчину етил-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (124 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (1,5 мл) і THF (1,5 мл) додавали 1н. водн. LiOH (1,5 мл, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год. і потім додавали 1н. HCl (1,5 мл, 1,5 ммоль). Одержаний осад збирали фільтруванням з відсмоктуванням і очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням 4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутанової кислоти. РХМС (C₁₄H₁₄FO₅S) (ES, m/z): 313 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 12,19 (с, 1H), 8,33 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,2 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,35-3,28 (м, 2H), 2,64-2,57 (м, 2H).

Приклад 26: (S)-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота

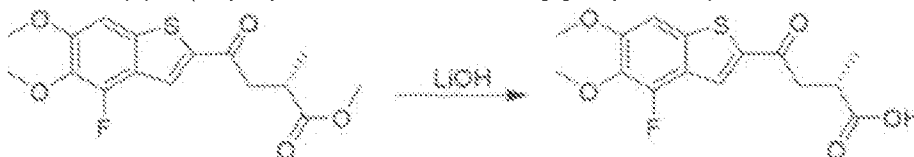


Стадія 1: метил-(S)-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноат



Суспензію тіофен-2-карбоксилату міді(І) (125 мг, 0,65 ммоль) барботували N_2 протягом 5 хв. і потім охолоджували до $0^\circ C$. Розчин бромиду (R)-(3-метокси-2-метил-3-оксopропіл)цинку(ІІ) (1,21 мл, 0,5М в THF, 0,606 ммоль) додавали в атмосфері N_2 , і реакційну суміш перемішували протягом 20 хв. при $0^\circ C$. Потім додавали барботований N_2 розчин 4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбонілхлориду з Прикладу 25, стадія 3 (130 мг, 0,47 ммоль), в THF (3 мл), і одержаній суспензії давали нагрітисся до КТ і перемішували протягом додаткових 8 год. Реакційну суміш виливали в насич. водн. NH_4Cl (20 мл) при перемішуванні і потім екстрагували EtOAc (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали H_2O і насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням метил-(S)-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату. РХМС ($C_{16}H_{18}FO_5S$) (ES, m/z): 341 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): δ 7,98 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,09 (т, J=1,0 Гц, 1H), 4,04-3,95 (м, 6H), 3,72 (с, 3H), 3,50 (дд, J=17,0, 7,9 Гц, 1H), 3,23-3,12 (м, 1H), 3,06 (дд, J=17,0, 5,7 Гц, 1H), 1,32 (д, J=7,2 Гц, 3H).

Стадія 2: (S)-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота

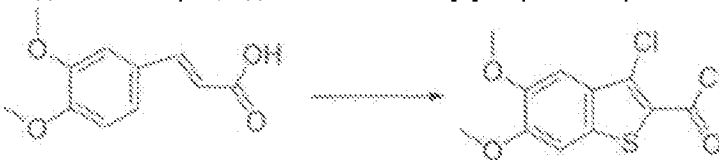


До розчину метил-(S)-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату (90 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (1,5 мл) і THF (1,5 мл) додавали 1н. водн. LiOH (1,5 мл, 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 год. і потім додавали 1н. HCl (1,5 мл, 1,5 ммоль). Одержаний осад збирали фільтруванням з відсмоктуванням і очищали преп-ВЕРХ (ACN/H_2O з 0,1 % TFA) з одержанням (S)-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти. РХМС ($C_{15}H_{16}FO_5S$) (ES, m/z): 327 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 12,21 (с, 1H), 8,33 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,1 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,48 (дд, J=17,6, 8,7 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=17,6, 5,0 Гц, 1H), 2,95-2,84 (м, 1H), 1,19 (д, J=7,3 Гц, 3H).

Приклад 27: 4-(3-хлор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота



Стадія 1: 3-хлор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбонілхлорид



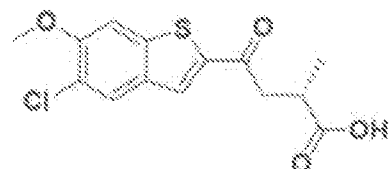
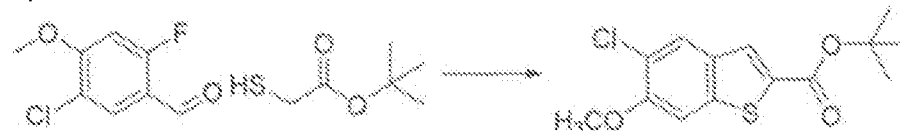
До реакційної суміші (E)-3-(3,4-диметоксифеніл)акрилової кислоти (5,7 г, 27 ммоль) у хлорбензолі (40 мл) повільно додавали $SOCl_2$ (9,0 мл, 120 ммоль). Через 30 хв. при КТ повільно додавали ру (0,58 мл, 7,1 ммоль). Потім суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням 3-хлор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбонілхлориду, який переносили на наступну стадію без подальшого очищення.

Стадія 2: етил-4-(3-хлор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат

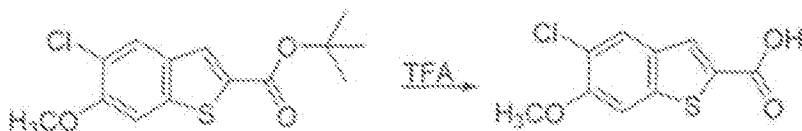
У висушену в сушильній шафі круглодонну колбу додавали Cu-Cl (510 мг, 5,2 ммоль). Реакційну колбу продували Ar . Бромід (3-етоксі-3-оксopропіл)цинку(II) (0,5М в THF, 12 мл, 6,2 ммоль) додавали при КТ. Через 30 хв. при КТ додавали суміш 3-хлор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлориду (1,5 г, 5,2 ммоль) в THF (10 мл). Через 30 хв. суміш гасили насич. NH_4Cl (6,0 мл) і розбавляли EtOAc . Органічний шар відокремлювали і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку, який очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex), одержуючи етил-4-(3-хлор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат. РХМС ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClO}_5\text{S}$) (ES, m/z): 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, ацетон- d_6): δ 7,56 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,13 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,47 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,75 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,24 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадія 3: 4-(3-хлор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

Суміш етил-4-(3-хлор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (58 мг, 0,16 ммоль) і LiOH (23 мг, 0,98 ммоль) в THF (1,5 мл), H_2O (0,40 мл) і MeOH (1,0 мл) залишали перемішуватися при КТ протягом 1,5 год. Величину рН реакційної суміші доводили до 3-4 за допомогою HCl (1,0н. в H_2O) і потім розбавляли DCM. Органічний шар відокремлювали, і потім шар H_2O повторно екстрагували DCM (2×20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали преп-ВЕРХ ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ в 0,1 % TFA). Рідкі фракції, що містять чистий продукт, об'єднували і потім сушили виморожуваном за допомогою ліофілізатора з одержанням 4-(3-хлор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутанової кислоти. РХМС ($\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClO}_5\text{S}$) (ES, m/z): 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (500 МГц, DMSO-d_6): δ 12,22 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,34 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,62 (т, $J=6,2$ Гц, 2H).

Приклад 28: (S)-4-(5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислотаСтадія 1: трет-бутил-5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-148
Карбоксилат

До суміші 5-хлор-2-фтор-4-метоксибензальдегіду (0,055 г, 0,3 ммоль), Cs_2CO_3 (0,49 г, 1,5 ммоль) і діоксану (1,5 мл) додавали трет-бутил-2-меркаптоацетат (0,053 г, 0,36 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 год. Через 6 год. суміші давали можливість охолонути до КТ і потім розбавляли діоксаном (2,0 мл). Додавали макропористий зв'язаний з полістиролом ізоціанат (1,59 ммоль/г - 0,50 г), і реакційну суміш струшували при КТ протягом 1 год. Через 1 год. суміш фільтрували, промивали діоксаном і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеної суміші, що містить трет-бутил-5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоксилат, який переносили на наступну стадію без подальшого очищення або характеристики.

Стадія 2: 5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонова кислота

У неочищений залишок, що містить трет-бутил-5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоксилат, додавали DCM (1,0 мл) і TFA (1,0 мл). Через 1 годину суміш розбавляли Hex (2,0 мл) і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням 5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти, яку переносили на наступну стадію без подальшого очищення або характеристики.

Стадія 3: 5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлорид

У неочищений залишок, що містить 5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонову кислоту, додавали суміш DMF в DCM (0,05M DMF в DCM, 1,5 мл). $(\text{COCl})_2$ (0,13 мл, 1,5 ммоль) додавали повільно в реакційну суміш і суміш перемішували протягом 1 год. Через 1 годину суміш розбавляли Hex і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням 5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлориду, який переносили на наступну стадію без подальшого очищення або характеристики.

Стадія 4: метил-(*S*)-4-(5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноат

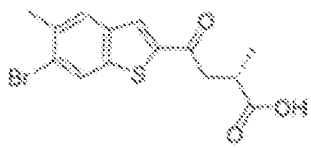
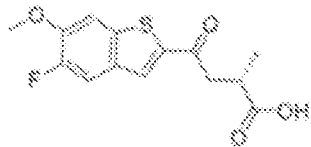
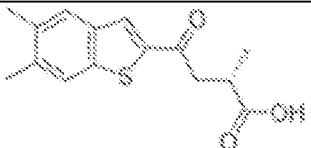
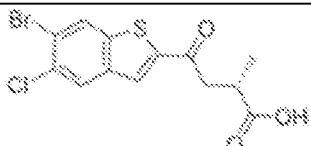
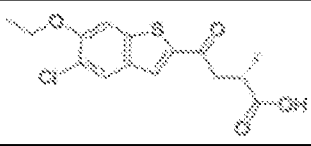
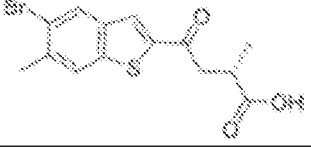
У неочищений залишок, що містить 5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлорид і бромід (R)-(3-метокси-2-метил-3-оксопропіл)цинку(II) (0,5M в THF, 1,2 мл, 0,60 ммоль), додавали каталізатор дифенілфосфін-Pd(II), зв'язаний з органокремнеземною матрицею ($([\text{O}_3\text{Si}]_n (\text{CH}_2)_y \text{DPP-Pd})$, комерційно доступною як SiliaCat® DPP-Pd R390-100, від Silicycle, 0,25 ммоль/г, 0,23 г, 0,060 ммоль), і реакційну суміш перемішували при КТ протягом 18 год. Потім суміш розбавляли THF (4 мл) і додавали N, N-діетаноламінометилполістирол (1,6 ммоль/г, 0,50 г). Суміш залишали перемішуватися протягом 1 год. Через 1 год. суміш фільтрували, тверді речовини промивали THF (3,5 мл) і фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням метил-(*S*)-4-(5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату, який переносили на наступну стадію без подальшого очищення або характеристики.

Стадія 5: (*S*)-4-(5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота

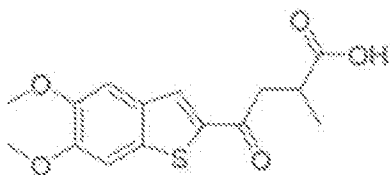
У неочищену реакційну суміш, що містить метил-(*S*)-4-(5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноат, додавали THF (1,0 мл), MeOH (0,30 мл) і водн. LiOH (1,0M в H_2O , 1,0 мл, 1,0 ммоль). Через 3 год. при кімнатній температурі суміш гасили AcOH (0,20 мл) і суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DMSO (1,5 мл) і суміш очищали зворотно-фазовою ВЕРХ (ACN/ H_2O , 0,1 % TFA) з одержанням (*S*)-4-(5-хлор-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти. PXMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClO}_4\text{S}$) (ES, m/z): 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,26 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,41 (дд, $J=17,2, 8,4$ Гц, 1H), 3,09 (дд, $J=17,4, 5,0$ Гц, 1H), 2,94-2,85 (м, 1H), 1,19 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

Приклади 2 9-34, показані в Таблиці 3 нижче, були або можуть бути одержані згідно з процедурами, аналогічними тим, які описані вище в Прикладі 28, при використанні відповідних вихідних матеріалів, описаних у розділах "Одержання" або одержаних з комерційних джерел.

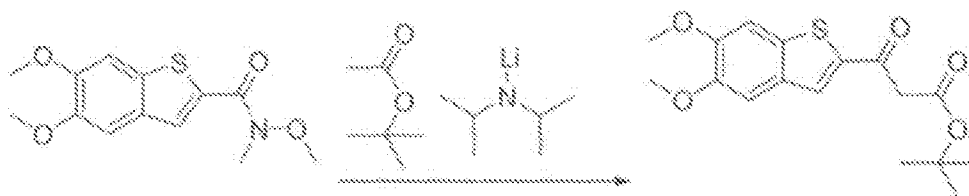
Таблиця 3

Прикл.	Структура	Найменування	Маса [M+H] ⁺
29		(S)-4-(6-бром-5-метилбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота	341, 343
30		(S)-4-(5-фтор-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота	297
31		(S)-4-(5,6-диметилбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота	337
32		(S)-4-(6-бром-5-хлорбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота	361, 363
33		(S)-4-(5-хлор-6-етоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота	327
34		(S)-4-(5-бром-6-метилбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота	341, 343

Приклад 35: 4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



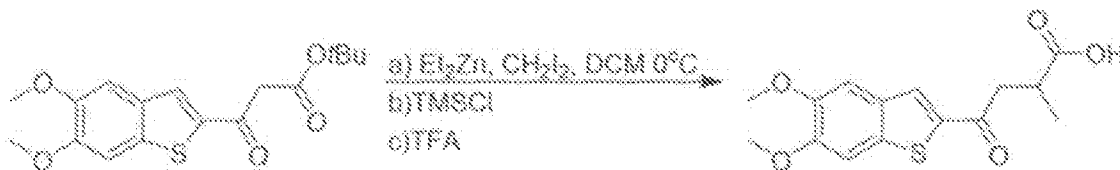
5 Стадія 1: трет-бутил-3-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-3-оксoproпаноат



10 У колбу, що містить THF (10 мл) при -78 °С, додавали LDA (2,0М у суміші THF/гептан/бензол, 4,2 мл, 8,4 ммоль). По краплях додавали трет-бутилацетат (1,1 мл, 8,3 ммоль). Після завершення додавання суміш залишали перемішуватися при -78 °С протягом 15 хв. Додавали по краплях суміш N, 5,6-триметокси-N-метилбензо[b]тіофен-2-карбоксаміду (1,9 г, 6,9 ммоль) в THF (15 мл). Після завершення додавання суміш залишали перемішуватися при -78 °С протягом 1 год. Потім суміші давали нагрітися до КТ. Після нагрівання до КТ суміш охолоджували до 5 °С і потім гасили водн. HCl (1н.) до pH=2. Суміш екстрагували ізопропілацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насич. водн. NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при

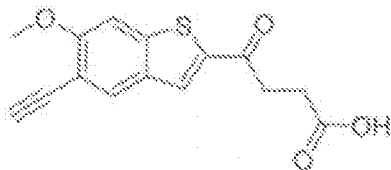
зниженому тиску. Неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням трет-бутил-3-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-3-оксoproпаноату. РХМС ($C_{17}H_{21}O_5S - C_4H_8$) (ES, m/z): 281 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,12 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 1,36 (с, 9H).

5 Стадія 2: 4-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксobутанова кислота

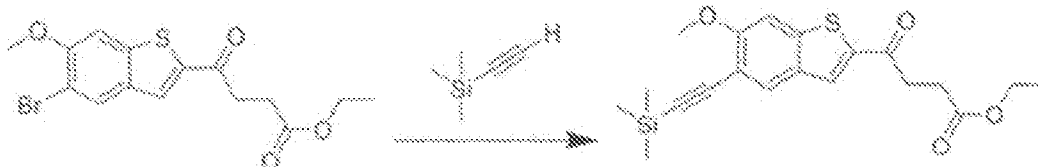


Et₂Zn (1,0M у Hex, 6,0 мл, 6,0 ммоль) додавали до DCM (20 мл) при 0 °C в атмосфері N₂. Потім по краплях додавали CH₂I₂ (0,50 мл, 6,0 ммоль). Після перемішування суміші при 0 °C протягом 10 хв. додавали трет-бутил-3-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-3-оксoproпаноат (0,50 г, 1,5 ммоль) з наступним додаванням TMSCl (20 мкл, 0,15 ммоль). Суміші давали нагрітися до КТ і потім перемішували протягом 18 год. Потім реакційну суміш гасили насич. водн. NH₄Cl і екстрагували DCM (3×20 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DCM (30 мл) і додавали TFA (0,50 мл, 6,0 ммоль). Після перемішування реакційної суміші протягом 20 хв. реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Продукт очищали зворотно-фазовою преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням 4-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксobутанової кислоти. РХМС ($C_{15}H_{16}O_5S$) (ES, m/z): 309 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 600 МГц): δ 8,06 (с, 1H), 7,43-7,40 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,46 (дд, $J=17,8$ Гц, 1H), 3,08 (дд, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,02 (секстет, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,26 (д, $J=7$ Гц, 3H).

20 Приклад 36: 4-(5-етиніл-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксobутанова кислота

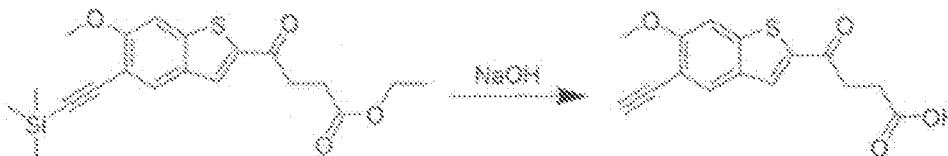


Стадія 1: етил-4-(6-метокси-5-((триметилсиліл)етиніл)-бензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксobутаноат



До дегазованої Ag суміші етил-4-(5-бром-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксobутаноату (100 мг, 0,269 ммоль), Pd(Ph₃P)₄ (78 мг, 0,067 ммоль) і Cu-I (51 мг, 0,27 ммоль) додавали DMF (1,0 мл), потім триетиламін (0,188 мл, 1,35 ммоль) і етинілтриметилсилан (0,192 л, 1,35 ммоль) при КТ при дегазації Ag. Суміш перемішували протягом 5 хв. при дегазації Ag (підповерхневе барботування), після цього суміш перемішували в атмосфері Ag при 20 °C протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл) і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку неочищеного продукту. Одержаний неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням етил-4-(6-метокси-5-((триметилсиліл)етиніл)бензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксobутаноату. РХМС ($C_{20}H_{25}O_4SSi$) (ES, m/z): 389 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,25 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 4,06 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,34-3,30 (м, 2H), 2,68-2,64 (м, 2H), 1,17 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,24 (с, 9H).

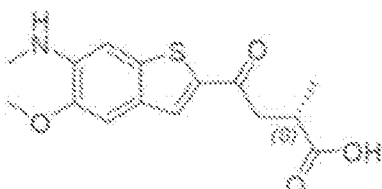
35 Стадія 2: 4-(5-етиніл-6-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксobутанова кислота



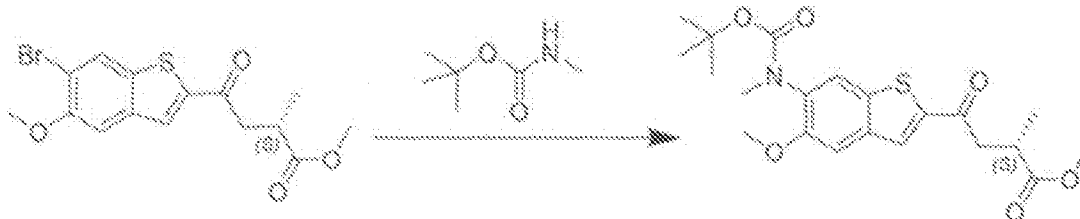
NaOH (1,0M в H₂O, 1,0 мл, 1,0 ммоль) додавали до суспензії етил-4-(6-метокси-5-((триметилсиліл)етиніл)бензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксobутаноату (61 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (5,0 мл). Одержану суспензію перемішували при 20 °C протягом 2,5 год. Реакційну суміш гасили HCl

(37 % в H₂O, 0,083 мл, 1,0 ммоль). Потім суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку неочищеного продукту. Одержаний неочищений залишок очищали преп-
 ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням 4-(5-етиніл-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-
 оксобутанової кислоти. PXMC (C₁₅H₁₃O₄S) (ES, m/z): 289 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ
 12,22 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 4,33 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,30-3,24 (м, 2H),
 2,63-2,57 (м, 2H).

Приклад 37: (S)-4-(5-метокси-6-(метиламіно)бензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова
 кислота

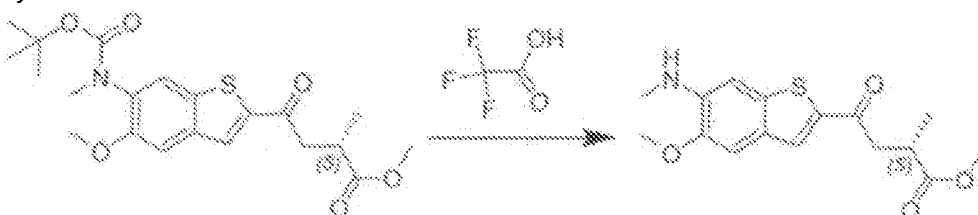


Стадія 1: (S)-метил-4-(6-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)-аміно)-5-метоксибензо[b]тіофен-2-
 іл)-2-метил-4-оксобутаноат



До дегазованої Ar суміші (S)-метил-4-(6-бром-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-
 оксобутаноату (40 мг, 0,11 ммоль), трет-бутилметилкарбамату (21 мг, 0,16 ммоль), Pd₂(dba)₃ (5
 мг, 5 мкмоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантену (XantPhos, 9 мг, 0,02 ммоль) і
 Cs₂CO₃ (70 мг, 0,22 ммоль) додавали діоксан (0,50 мл) при КТ при дегазації Ar. Суміш
 перемішували протягом 5 хв. при дегазації Ar (підповерхневе барботування), після чого суміш
 нагрівали до 95 °С в атмосфері Ar протягом 12 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ і
 розбавляли EtOAc (20 мл). Одержану суспензію фільтрували через фриту, що містить целіт.
 Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку - неочищеного продукту.
 Одержаний неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в
 Hex) з одержанням (S)-метил-4-(6-((трет-бутоксикарбоніл)(метил)-аміно)-5-
 метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату. PXMC (C₂₁H₂₈NO₆S) (ES, m/z): 422
 [M+H]⁺.

Стадія 2: (S)-метил-4-(5-метокси-6-(метиламіно)бензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-
 оксобутаноат



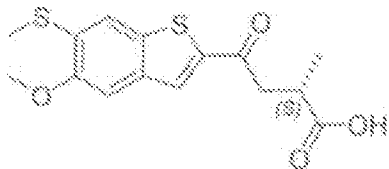
TFA (0,34 мл, 4,4 ммоль) додавали до суміші (S)-метил-4-(6-((трет-
 бутоксикарбоніл)(метил)аміно)-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату (37 мг,
 0,088 ммоль) в DCM (2,0 мл) при 20 °С. Реакційну суміш перемішували при 20 °С протягом 2
 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням (S)-метил-4-(5-метокси-
 6-(метиламіно)бензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату у вигляді залишку - неочищеного
 продукту. Одержаний неочищений залишок використовували без наступної обробки або
 очищення на наступній стадії. PXMC (C₁₆H₂₀NO₄S) (ES, m/z): 322 [M+H]⁺.

Стадія 3: (S)-4-(5-метокси-6-(метиламіно)бензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота

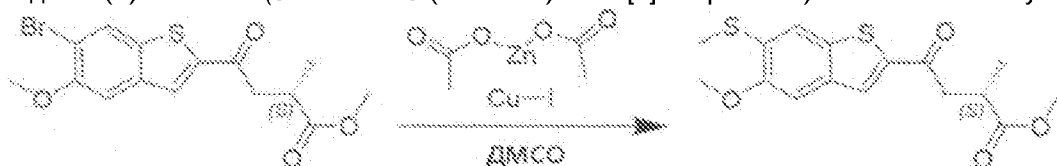


NaOH (2, 0M в H₂O, 0,35 мл, 0,7 0 ммоль) додавали до суміші (S)-метил-4-(5-метокси-6-(метиламіно)бензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату (28 мг, 0,087 ммоль) у ДМСО (0,50 мл) і MeOH (2,0 мл) при 20 °C. Реакційну суміш перемішували при 20 °C протягом 18 год. Реакційну суміш гасили HCl (0,057 мл, 37 % в H₂O, 0,70 ммоль) і потім розбавляли додатково кількістю ДМСО (1,0 мл). Одержаний неочищений залишок очищали зворотно-фазовою преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням (S)-4-(5-метокси-6-(метиламіно)бензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти. РХМС (C₁₅H₁₈NO₄S) (ES, m/z): 308 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,07 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,34-3,29 (м, 1H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,90-2,82 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 1,16 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 38: (S)-4-(5-метокси-6-(метилтхо)бензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



Стадія 1: (S)-метил-4-(5-метокси-6-(метилтіо)бензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноат



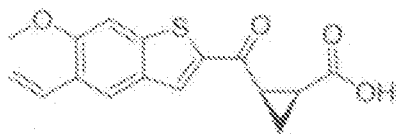
ДМСО (1,00 мл) додавали до суміші (S)-метил-4-(6-бром-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату (95 мг, 0,26 ммоль), Cu-I (12 мг, 0,064 ммоль) і ацетату цинку (94 мг, 0,51 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 120 °C протягом 20 год. в атмосфері N₂. Реакційну суміш охолоджували до КТ і розбавляли EtOAc (50 мл) і потім фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку неочищеного продукту. Одержаний неочищений залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням (S)-метил-4-(5-метокси-6-(метилтіо)бензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату. РХМС (C₁₆H₁₉O₄S₂) (ES, m/z): 339 [M+H]⁺.

Стадія 2: (S)-4-(5-метокси-6-(метилтіо)бензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота

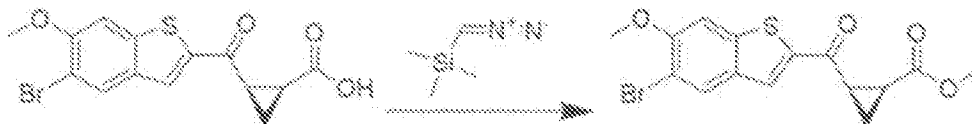


NaOH (2,0M в H₂O, 0,19 мл, 0,38 ммоль) додавали до розчину (S)-метил-4-(5-метокси-6-(метилтіо)бензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату (32 мг, 0,095 ммоль) у ДМСО (1,00 мл) при 20 °C. Одержану суміш перемішували при 20 °C протягом 15 хв. в атмосфері N₂. Потім реакційну суміш гасили HCl (0,035 мл, 37 % в H₂O, 0,43 ммоль). Реакційну суміш фільтрували і очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням (S)-4-(5-метокси-6-(метилтіо)бензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти. РХМС (C₁₅H₁₇O₄S₂) (ES, m/z): 325 [M+H]⁺. ¹H-НМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,23 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 2,91-2,88 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,18 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 39: (1S,2R)-2-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропан-1-карбонова кислота

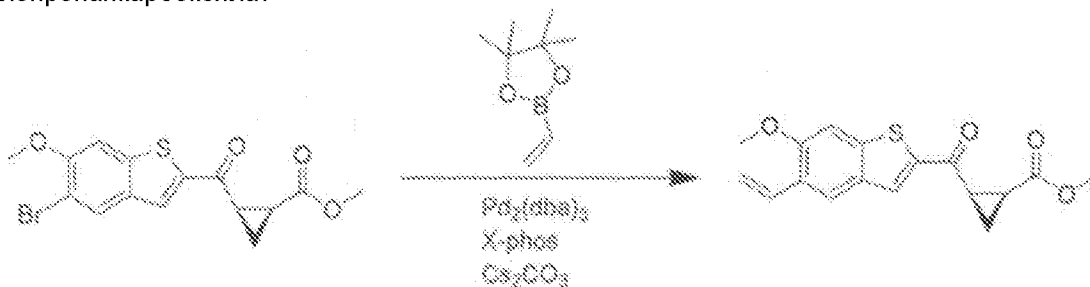


Стадія 1: (1S,2R)-метил-2-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропанкарбоксилат



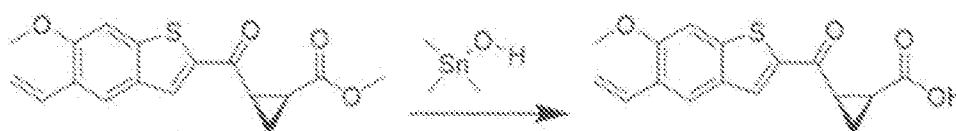
TMS-діазометан (2,0М в Hex, 1,4 мл, 2,8 ммоль) додавали до суміші (1S,2R)-2-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)-циклопропанкарбонової кислоти (891 мг, 2,51 ммоль) в DCM (20 мл) і MeOH (20 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку - неочищеного продукту. Одержаний неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням (1S,2R)-метил-2-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропанкарбоксилату. PXMC (C₁₅H₁₄BrO₄S) (ES, m/z): 369, 371 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,30 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,44-2,39 (м, 1H), 1,60-1,57 (м, 1H), 1,42-1,39 (м, 1H).

Стадія 2: (1S,2R)-метил-2-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропанкарбоксилат



До дегазованої Ar суміші (1S,2R)-метил-2-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропанкарбоксилату (100 мг, 0,271 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (50 мг, 0,33 ммоль), Pd₂(dba)₃ (12 мг, 0,014 ммоль), X-Phos (12 мг, 0,027 ммоль) і Cs₂CO₃ (176 мг, 0,542 ммоль) додавали діоксан (1,50 мл) і H₂O (0,2 мл) при КТ при дегазації Ar. Суміш перемішували протягом 5 хв. при дегазації Ar (підповерхневе барботування), після чого суміш нагрівали до 90 °С в атмосфері Ar протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ і розбавляли EtOAc (20 мл). Одержану суспензію фільтрували через фриту, що містить MgSO₄. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку - неочищеного продукту. Одержаний неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням (1S,2R)-метил-2-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропанкарбоксилату. PXMC (C₁₇H₁₇O₄S) (ES, m/z): 317 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,31 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,05-6,97 (м, 1H), 5,88 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,34 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,20-3,13 (м, 1H), 2,46-2,38 (м, 1H), 1,62-1,56 (м, 1H), 1,44-1,36 (м, 1H).

Стадія 3: (1S,2R)-2-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропан-1-карбонова кислота

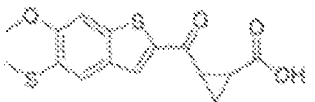


Гідроксид триметилолова (34 мг, 0,19 ммоль) додавали до суміші (1S,2R)-метил-2-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропанкарбоксилату (30 мг, 0,095 ммоль) в 1,2-дихлоретані (2,0 мл) при 20 °С. Реакційну суміш перемішували і нагрівали до 85 °С протягом 2 днів. Реакційну суміш охолоджували до КТ і гасили NaHSO₄ (2,0М у H₂O, 0,19 мл, 0,378 ммоль), і потім розбавляли EtOAc (100 мл) і H₂O (25 мл). Органічний шар відокремлювали, промивали

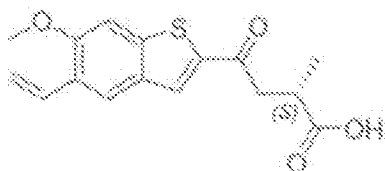
насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку - неочищеного продукту. Одержаний неочищений залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/ H_2O з 0,1 % TFA) з одержанням (1S,2R)-2-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропан-1-карбонової кислоти. РХМС ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{S}$) (ES, m/z): 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 12,22 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,05-6,96 (м, 1H), 5,88 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,33 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,30-2,25 (м, 1H), 1,56-1,50 (м, 1H), 1,34-1,30 (м, 1H).

Приклад 40, показаний у Таблиці 4 нижче, одержували згідно з процедурами, аналогічними тим, які описані вище в Прикладі 39, з використанням відповідних вихідних матеріалів, описаних у розділах "Одержання" або одержаних з комерційних джерел.

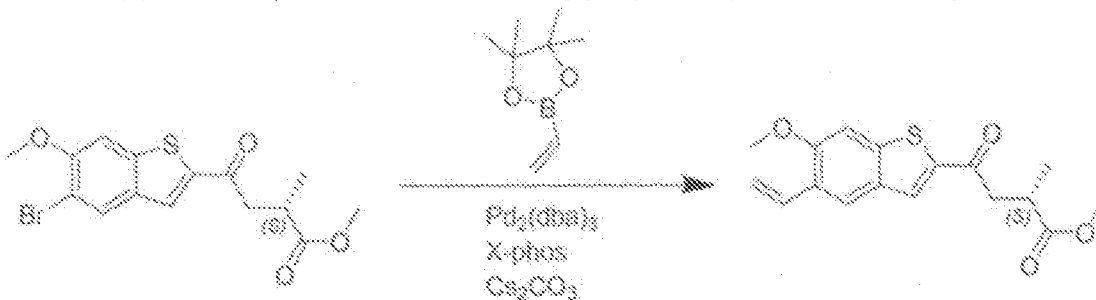
Таблиця 4

Прикл.	Структура	Найменування	Маса $[\text{M}+\text{H}]^+$
40		2-(6-метокси-5-(метилтіо)бензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропан-1-карбонова кислота	323

Приклад 41: (S)-4-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



Стадія 1: (S)-метил-4-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноат



До дегазованої Аг суміші (S)-метил-4-(5-бром-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату (122 мг, 0,329 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-вініл-1,3,2-діоксаборолану (61 мг, 0,39 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 мг, 0,016 ммоль), X-Phos (15 мг, 0,033 ммоль) і Cs_2CO_3 (321 мг, 0,986 ммоль) додавали діоксан (3,0 мл) і H_2O (0,30 мл) при КТ при дегазації Аг. Суміш перемішували протягом 5 хв. при дегазації Аг (підповерхневе барботування), після чого суміш нагрівали до 90°C в атмосфері Аг протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до КТ і розбавляли EtOAc (20 мл). Одержану суспензію фільтрували через фриту, що містить MgSO_4 . Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку - неочищеного продукту. Одержаний неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням (S)-метил-4-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату. РХМС ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}$) (ES, m/z): 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 8,28 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,05-6,96 (м, 1H), 5,86 (д, J=17,5 Гц, 1H), 5,34 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,47-3,40 (м, 1H), 3,24-3,16 (м, 1H), 3,00-2,93 (м, 1H), 1,19 (д, J=6,5 Гц, 3H).

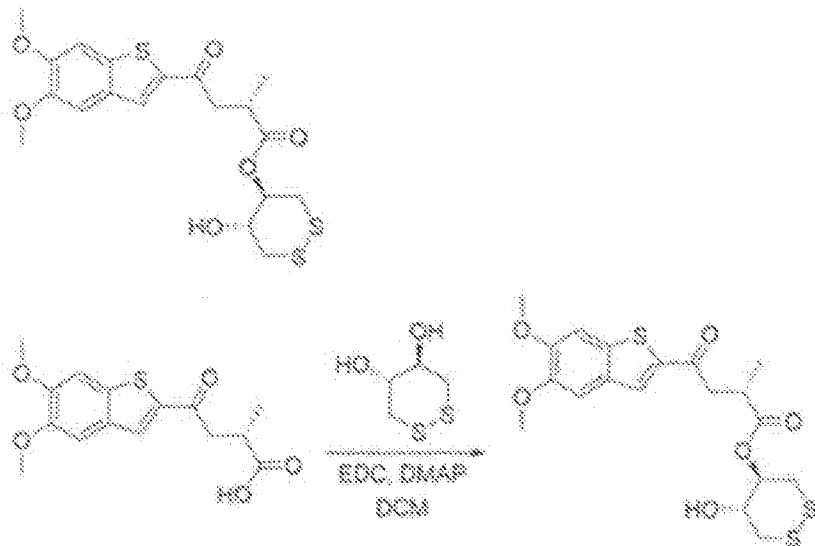
Стадія 2: (S)-4-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



NaOH (1, 0M в H_2O , 0,41 мл, 0,41 ммоль) додавали до розчину (S)-метил-4-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату (26 мг, 0,082 ммоль) в THF (3,0 мл).

Одержану суспензію перемішували при 20 °С протягом 18 год. Реакційну суміш гасили HCl (1,0М у H₂O, 0,41 мл, 0,41 ммоль). Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку - неочищеного продукту. Одержаний неочищений залишок очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням (S)-4-(6-метокси-5-вінілбензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти. РХМС (C₁₆H₁₇O₄S) (ES, m/z): 305 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,21 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,06-6,96 (м, 1H), 5,92-5,81 (м, 1H), 5,38-5,30 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,44-3,36 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 1H), 2,93-2,85 (м, 1H), 1,18 (ушир.с, 3H).

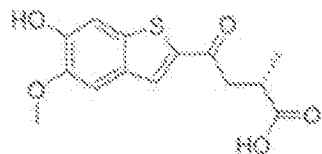
Приклад 42: (S)-(4R,5R)-5-гідрокси-1,2-дитіан-4-іл-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноат



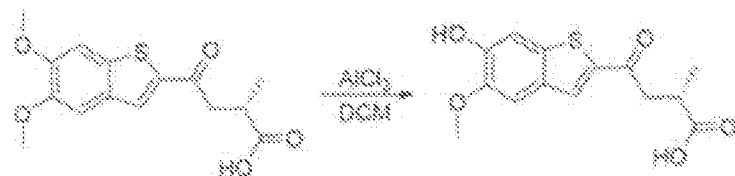
До перемішуваного розчину (S)-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти (81 мг, 0,26 ммоль) і EDC (50 мг, 0,26 ммоль) в DCM (2,0 мл) додавали (4R,5R)-1,2-дитіан-4,5-діол (30 мг, 0,20 ммоль) і DMAP (1,6 мг, 0,013 ммоль). Розчин залишали перемішуватися протягом 3 днів і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex).

Бажані фракції об'єднували, концентрували і повторно очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням (S)-(4R,5R)-5-гідрокси-1,2-дитіан-4-іл-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату. РХМС (C₁₉H₂₃O₆S₃) (ES, m/z): 443 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,22 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 5,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,66 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,60 (м, 1H), 3,40 (дд, J=17,3, 8,3 Гц, 1H), 3,22 (дд, J=17,3, 5,1 Гц, 1H), 3,15-3,09 (м, 2H), 2,98 (м, 1H), 2,89-2,83 (м, 2H), 1,21 (д, 3=1,1 Гц, 3H).

Приклад 43: (S)-4-(6-гідрокси-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



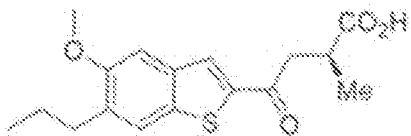
Стадія 1: (S)-4-(6-гідрокси-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



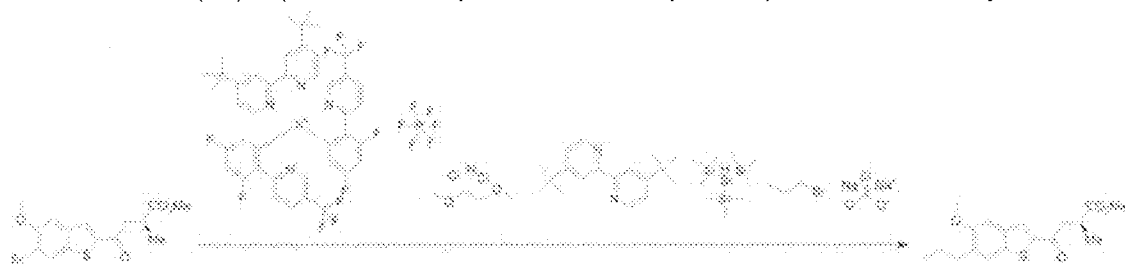
До перемішуваного розчину (S)-4-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти (47 мг, 0,15 ммоль) в DCM (2,0 мл) додавали AlCl₃ (140 мг, 1,10 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 2 год., концентрували і очищали преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA). Суміш (S)-4-(6-гідрокси-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти і (S)-4-(5-гідрокси-6-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти повторно очищали хіральною НФХ (колонка AD-H (21×250 мм), 40 % MeOH з 0,25 % DMEA в CO₂) з одержанням продукту (час утримування 6,2 хв.) у вигляді солі DMEA. Сіль розчиняли в H₂O і підкисляли 1н. HCl до pH 2. Осад фільтрували, промивали H₂O і

сушили в глибокому вакуумі з одержанням продукту. PXMC ($C_{14}H_{15}O_5S$) (ES, m/z): 295 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$): δ 12,19 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,37 (м, 1H), 3,05 (дд, $J=17,1, 5,1$ Гц, 1H), 2,88 (м, 1H), 1,17 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

Приклад 44: (2S)-4-(5-метокси-6-пропіл-1-бензотіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



Стадія 1: метил-(2S)-4-(5-метокси-6-пропіл-1-бензотіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноат

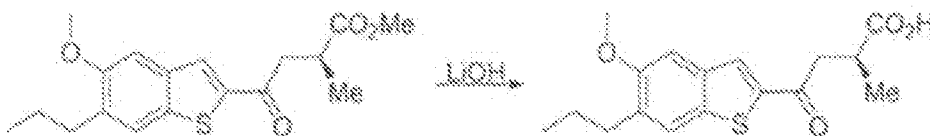


Безводний Na_2CO_3 (16 мг, 0,15 ммоль) нагрівали до 125 °С у глибокому вакуумі в закритому флаконі для мікрохвильової печі протягом 1 год. перед використанням. Цей флакон переміщали усередину рукавичного боксу. Усередині рукавичного боксу дегазований диметоксіетан (7,0 мл) додавали у флакон місткістю 2 драхми, що містить комплекс простого диметилового ефіру етиленгліколю/хлориду нікелю(II) (5,8 мг) і 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-біпіридин (8,0 мг). Одержану суміш перемішували протягом 25 хв. при КТ для одержання розчину А.

У другому флаконі дегазований диметоксіетан (2,4 мл) додавали в $Ir(2-(2,4\text{-дифторфеніл})-5\text{-}(\text{трифторметил})\text{піридин})_2(4,4'\text{-ди-трет-бутил-2,2'-біпіридин})PF_6$ (7,2 мг). Одержану суміш перемішували протягом 10 хв. при КТ для одержання розчину В.

У третьому флаконі дегазований диметоксіетан (0,38 мл) додавали до суміші метил-(2S)-4-(6-бром-5-метокси-1-бензотіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату (28 мг, 0,075 ммоль) і трис(триметилсиліл)силану (23 мкл, 0,075 ммоль). У цей флакон додавали розчин А (101 мкл), розчин В (280 мкл), 1-бромпропан (28 мг, 0,23 ммоль) і Na_2CO_3 (16 мг, 0,15 ммоль). Флакон закривали кришкою і герметизували парафіновою плівкою (парафільм). Реакційну суміш виймали з рукавичного боксу, перемішували і опромінювали двома 34-Вт синіми світлодіодними лампами протягом 4 год. Слід зазначити, що лампи були розташовані на відповідній відстані від реакційної ємності для забезпечення опромінення без нагрівання реакційної суміші значно вище КТ. Неочищену реакційну суміш, що містить метил-(2S)-4-(5-метокси-6-пропіл-1-бензотіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноат, використовували на наступній стадії без подальшого очищення або характеристики.

Стадія 2: (2S)-4-(5-метокси-6-пропіл-1-бензотіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



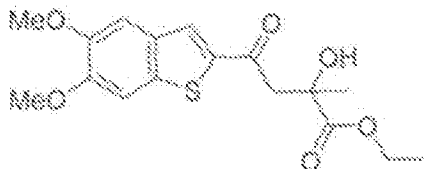
До реакційної суміші метил-(2S)-4-(5-метокси-6-пропіл-1-бензотіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутаноату в диметоксіетані (0,76 мл) додавали $MeOH$ (0,76 мл), H_2O (0,19 мл) і $LiOH$ (22 мг, 0,91 ммоль) при КТ. Одержану суміш перемішували протягом 1,5 год. при КТ і потім доводили до $pH=5$ за допомогою водн. HCl (2, Он.) і фільтрували. Фільтрат очищали зворотно-фазовою преп-ВЕРХ (ACN/H_2O з 0,1 % TFA) з одержанням (2S)-4-(5-метокси-6-пропіл-1-бензотіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанової кислоти. PXMC ($C_{17}H_{21}O_4S$) (ES, m/z): 321 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,25 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,45-3,39 (м, 1H), 3,12-3,07 (м, 1H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,65 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,60 (секстет, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,18 (д, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,91 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

Приклади 45-47, показані в Таблиці 5 нижче, були або можуть бути одержані згідно з процедурами, аналогічними тим, які описані вище в Прикладі 44, при використанні відповідних вихідних матеріалів, описаних у розділах "Одержання" або одержаних з комерційних джерел.

Таблиця 5

Прикл.	Структура	Найменування	Маса [M+H] ⁺
45		4-[6-(2-фторетил)-5-метокси-1-бензотіофен-2-іл]-4-оксобутанова кислота	311
46		(2S)-4-[6-(2-фторетил)-5-метокси-1-бензотіофен-2-іл]-2-метил-4-оксобутанова кислота	325
47		(2S)-4-(6-метокси-5-пропіл-1-бензотіофен-2-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота	321

Приклад 48: етил-4-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-гідрокси-2-метил-4-оксобутаноат

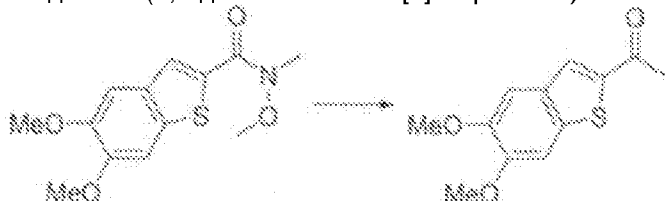


5 Стадія 1: N, 5,6-триметокси-N-метилбензо[*b*]тіофен-2-карбоксамід



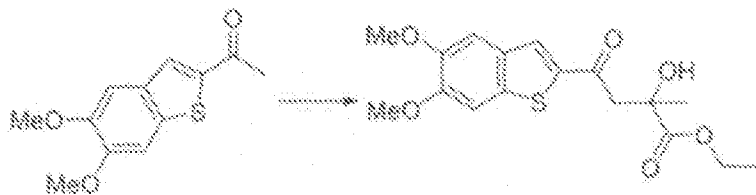
До суміші 5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбонової кислоти (2,0 г, 8,4 ммоль) в THF (17 мл) при 0 °C додавали N,O-диметилгідроксиаміну гідрохлорид (1,6 г, 17 ммоль), EDC (3,2 г, 17 ммоль) і потім основу Ханінга (5,9 мл, 34 ммоль). Суміші давали нагрітисся до КТ і перемішували протягом 18 год. Потім суміш розбавляли EtOAc і H₂O. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням бажаного продукту. РХМС (C₁₃H₁₀NO₄S) (ES, m/z): 282 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,05 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,30 (с, 3H).

15 Стадія 2: 1-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)етан-1-он



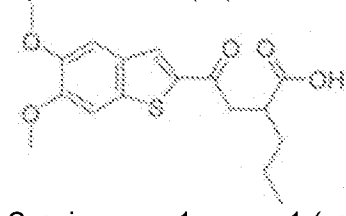
До суміші N,5,6-триметокси-N-метилбензо[*b*]тіофен-2-карбоксаміду (0,20 г, 0,71 ммоль) в THF (3,6 мл) при 0 °C повільно додавали MeMgBr (3, 0M в THF, 0,36 мл, 1,1 ммоль). Через 30 хв. при 0 °C додавали ще MeMgBr (3, 0M у THF, 0,10 мл, 0,28 ммоль). Через 15 хв. при 0 °C додавали ще MeMgBr (3, 0M у THF, 0,19 мл, 0,57 ммоль). Через 45 хв. при 0 °C суміш повільно гасили водн. насич. NH₄Cl і потім розбавляли EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням бажаного продукту. РХМС (C₁₂H₁₀O₃S) (ES, m/z): 237 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,15 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,58 (с, 3H).

Стадія 3: етил-4-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-гідрокси-2-метил-4-оксобутаноат

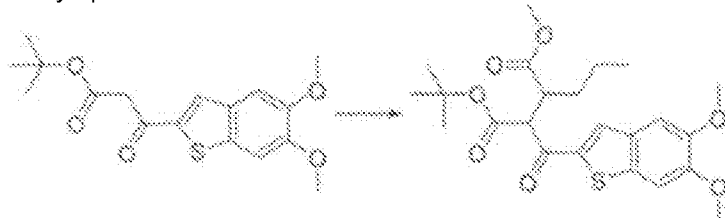


До суміші 1-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)етанону (50 мг, 0,21 ммоль) в THF (4,2 мл) при -78 °С додавали LDA (2, 0М у суміші THF/гептан/бензол, 0,50 мл, 1,0 ммоль). Через 45 хв. при -78 °С додавали етилпіруват (78 мкл, 0,70 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хв. при -78 °С. Через 30 хв. суміш гасили насич. водн. NH₄Cl і давали нагрітися до КТ. Додавали EtOAc і органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням бажаного продукту у вигляді рацемічної суміші. Очищену рацемічну суміш потім очищали за допомогою хіральної НФХ (ES Industries, ChromegaChiral CCC, колонка 21×250 мм, 40 % MeOH (+ 0,25 % DMEA) в CO₂), з одержанням двох сполук з часом утримування 3,9 хв. і 6,3 хв. Концентрація першого піка елюювання давала продукт. PXMC (C₁₇H₂₁O₆S) (ES, m/z): 353 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 8,16 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,08 (кв, J=6, 8 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,47 (д, J=16,0 Гц, 1H), 3,35 (д, J=15,0 Гц, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Приклад 49: 2-(2-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-оксоетил)пентанова кислота

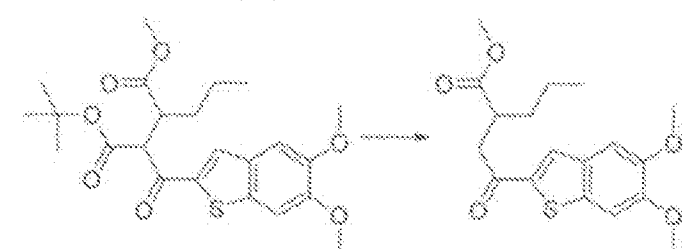


Стадія 1: 1-(трет-бутил)-4-метил-2-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-3-пропілсукцинат



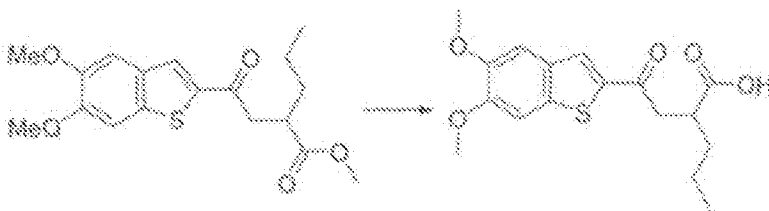
До суміші трет-бутил-3-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-3-оксопропаноату (0,15 г, 0,45 ммоль) в DMF (4,5 мл) додавали Cs₂CO₃ (0,29 г, 0,89 ммоль), і суміш перемішували протягом 20 хв. Через 20 хв. додавали метил-2-бромпентаноат (0,17 г, 0,89 ммоль) і суміш перемішували протягом 30 хв. Через 30 хв. суміш розбавляли EtOAc і насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням 1-(трет-бутил)-4-метил-2-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-3-пропілсукцинату у вигляді суміші ізомерів. PXMC (C₂₃H₃₁O₇S) (ES, m/z): 451 [M+H]⁺.

Стадія 2: метил-2-(2-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-2-оксоетил)пентаноат



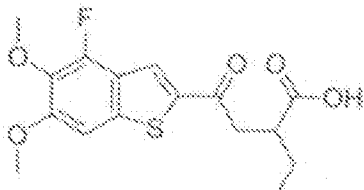
До 1-трет-бутил-4-метил-2-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-3-пропілсукцинату (0,16 г, 0,35 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,94 мл) додавали TFA (0,47 мл), і суміш перемішували протягом ночі при КТ. Суміш розбавляли EtOAc і насич. NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали

колонковою хроматографією на силікагелі з одержанням метил-2-(2-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-оксоетил) пентаноату. РХМС ($C_{18}H_{23}O_5S$) (ES, m/z): 351 [M+H]⁺. Стадія 3: 2-(2-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-оксоетил)пентанова кислота

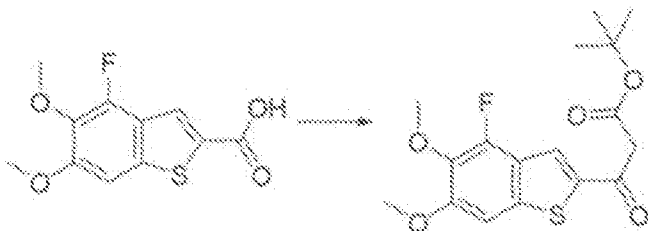


- 5 До суміші метил-2-(2-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-оксоетил) пентаноату (69 мг, 0,20 ммоль) в THF (1,0 мл), MeOH (0,50 мл) і H₂O (0,50 мл) додавали LiOH (24 мг, 0,99 ммоль), і суміш перемішували протягом 2 год. при КТ. Через 2 год. суміш гасили водн. HCl (2,0н., 0,5 мл, 1,0 ммоль) і потім розбавляли EtOAc і H₂O. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хіральною НФХ
- 10 (Chiralcel, OJ-H, 21×250 мм, 20 % MeOH (+ 0,25 % DMEA) в CO₂) з одержанням розділених енантіомерів з часом утримування 4,2 хв. і 6,7 хв. Фракції, що містять перший пік, об'єднували і концентрували при зниженому тиску. Потім залишок розчиняли в H₂O і сушили виморожувановим шляхом ліофілізації з одержанням 2-(2-(5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-2-оксоетил)-пентанової кислоти. РХМС ($C_{17}H_{21}O_5S$) (ES, m/z): 337 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,02 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,36-3,31 (м, 1H), 3,04 (дд, J=17,2, 4,3 Гц, 1H), 2,82-2,76 (м, 1H), 1,59-1,51 (м, 1H), 1,51-1,42 (м, 1H), 1,36-1,26 (м, 2H), 0,85 (т, J=7,2 Гц, 3H).
- 15

Приклад 50: 2-етил-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

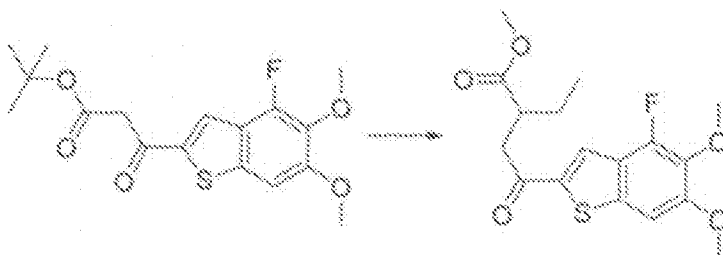


- 20 Стадія 1: трет-бутил-3-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-3-оксопропаноат



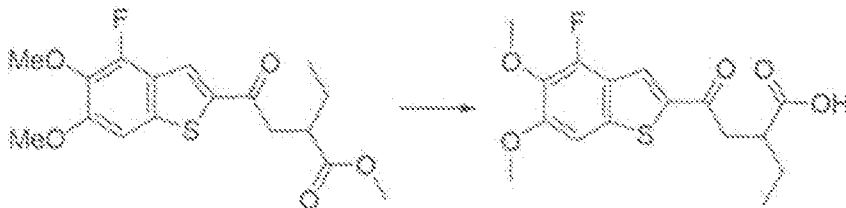
- 25 До суміші 4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (2 90 мг, 1,1 ммоль) в 7,5 мл THF додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (220 мг, 1,4 ммоль). Через 2 год. додавали 3-(трет-бутокс)-3-оксопропаноат магнію (0,58 г, 1,7 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 18 год. Потім суміш розбавляли EtOAc і H₂O. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням трет-бутил-3-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-3-оксопропаноату. РХМС ($C_{17}H_{20}FO_5S \cdot C_4H_8$) (ES, m/z): 299 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,32 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).
- 30

Стадія 2: метил-2-етил-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат



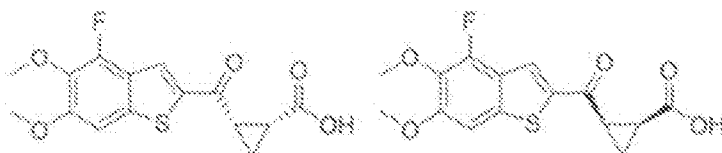
До суміші трет-бутил-3-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-3-оксoproпаноату (0,12 г, 0,34 ммоль) в DMF (1,0 мл) додавали Cs₂CO₃ (0,22 г, 0,68 ммоль), і суміш перемішували протягом 20 хв. Потім додавали метил-2-бромбутират (78 мкл, 0,68 ммоль) і суміш перемішували протягом 3 год. при КТ. Через 3 год. суміш розбавляли EtOAc і H₂O. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. До неочищеного залишку додавали CH₂Cl₂ (1,7 мл) і TFA (0,85 мл) і суміш нагрівали до 50 °C протягом 4 год. Після охолодження до КТ суміш розбавляли EtOAc і насич. водн. розчином NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням метил-2-етил-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо-[b]тіофен-2-іл)-4-оксobутаноату. РХМС (C₁₇H₂₀FO₅S) (ES, m/z): 355 [M+H]⁺.

Стадія 3: 2-етил-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксobутанова кислота



До суміші метил-2-етил-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксobутаноату (57 мг, 0,16 ммоль) у ТГФ (1,0 мл), MeOH (0,50 мл) і H₂O (0,50 мл) додавали LiOH (19 мг, 0,80 ммоль), і суміш перемішували протягом 2 год. при 40 °C. Через 2 год. суміш охолоджували до КТ і потім гасили водн. HCl (2,0 мл, 0,40 ммоль) і потім розбавляли EtOAc і H₂O. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хіральної НФХ (Lux-4, 21×250 мм, 45 % MeOH (+ 0,25 % DMEA) в CO₂) з одержанням розділених енантімерів з часом утримання 2,8 хв. і 5,3 хв. Фракції, що містять другий пік, об'єднували і концентрували. Потім залишок розчиняли в H₂O і сушили виморожуванним шляхом ліофілізації з одержанням 2-етил-4-(4-фтор-5,6-диметоксибензо-[b]тіофен-2-іл)-4-оксobутанової кислоти. РХМС (C₁₆H₁₈FO₅S) (ES, m/z): 341 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 11,97 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,81-2,71 (м, 1H), 1,68-1,55 (м, 2H), 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Приклади 51 і 52: (1R,2S)-2-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропан-1-карбонова кислота і (1S,2R)-2-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропан-1-карбонова кислота

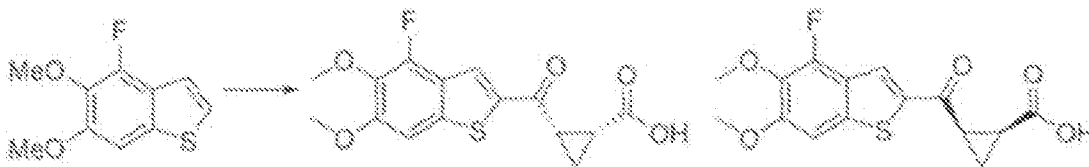


Стадія 1: 4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен



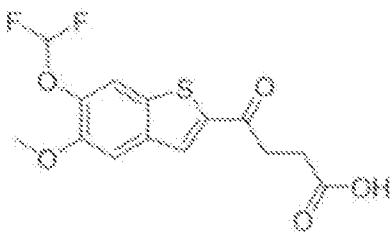
До суміші 4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбонової кислоти (0,090 г, 0,35 ммоль) у хіноліні (0,83 мл, 7,0 ммоль) додавали мідь (0,038 г, 0,60 ммоль), і суміш нагрівали до 190 °C протягом 2 год. Через 2 год. суміш давали можливість охолонути до КТ і потім розбавляли EtOAc і 2н. HCl. Суміш фільтрували і потім органічний шар відокремлювали. Потім органічний шар послідовно промивали H₂O, насич. водн. NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Суміш очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням 4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофену. РХМС (C₁₀H₁₀FO₂S) (ES, m/z): 213 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 7,33 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,27 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,95 (с, 3H).

Стадія 2: 2-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[b]тіофен-2-карбоніл)циклопропан-1-карбонова кислота



До суміші 4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофену (45 мг, 0,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,0 мл) при 0 °С додавали AlCl₃ (37 мг, 0,28 ммоль) і потім 3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон (48 мг, 0,42 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год. при 0 °С, і потім давали нагрітися до КТ і перемішували протягом 18 год. Через 18 год. суміш розбавляли EtOAc і H₂O. Органічний шар відокремлювали, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням рацемічної суміші бажаного продукту. Потім енантіомери розділяли за допомогою хіральної НФХ (Lux-4, 2×250 мм, 45 % MeOH (+ 0,25 % DMEA) в CO₂) з одержанням (1*R*,2*S*)-2-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-циклопропан-1-карбонової кислоти і (1*S*,2*R*)-2-(4-фтор-5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-карбоніл)-циклопропан-1-карбонової кислоти з часом утримування 4,0 хв. і 4,9 хв. Фракції, що містять перший пік (час утримування 4,0 хв.), об'єднували і концентрували. Залишок розчиняли в H₂O і сушили виморожуванним шляхом ліофілізації з одержанням одного з чистих енантіомерів. РХМС (C₁₅H₁₄FO₅S) (ES, *m/z*): 325 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,31 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,15 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 2,33-2,28 (м, 1H), 1,58-1,48 (м, 1H), 1,34-1,27 (м, 1H). Фракції, що містять другий пік (час утримування 4,9 хв.), об'єднували і концентрували. Залишок розчиняли в H₂O і сушили виморожуванним шляхом ліофілізації з одержанням одного з чистих енантіомерів. РХМС (C₁₅H₁₄FO₅S) (ES, *m/z*): 325 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 12,18 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,14 (кв, J=7,9 Гц, 1H), 2,29 (кв, J=8,0 Гц, 1H), 1,57-1,49 (м, 1H), 1,34-1,27 (м, 1H).

Приклад 53: 4-(6-(дифторметокси)-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

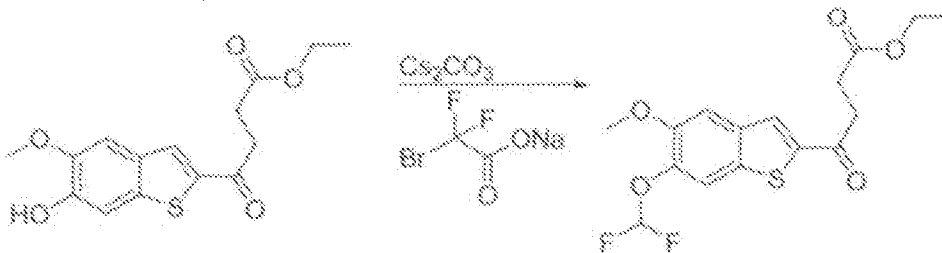


Стадія 1: етил-4-(6-гідрокси-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат



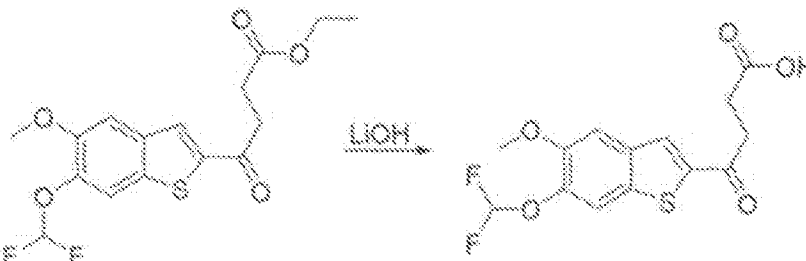
До суміші етил-4-(5,6-диметоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (0,45 г, 1,4 ммоль) і DCM (12 мл) додавали AlCl₃ (0,56 г, 4,2 ммоль) при 25 °С. Суміш перемішували при 25 °С протягом 15 год. Через 15 год. до суміші додавали ще AlCl₃ (1,0 г, 7,5 ммоль). Одержану суміш перемішували при 25 °С протягом 16 год. Через 16 год. суміш гасили водн. HCl (1,0н., 20 мл, 20 ммоль) і екстрагували DCM (3×30 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в PE) з одержанням неочищеного етил-4-(6-гідрокси-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату. Потім неочищений продукт очищали за допомогою хіральної НФХ з одержанням етил-4-(6-гідрокси-5-метоксибензо[*b*]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату. РХМС (C₁₅H₁₇O₅S) (ES, *m/z*): 309. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,88 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,17 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,31 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,78 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,27 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадія 2: етил-4-(6-(дифторметокси)-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноат



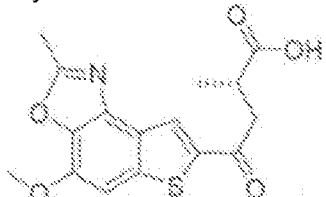
До суміші етил-4-(6-гідрокси-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (25 мг, 0,081 ммоль) в DMF (1,5 мл) додавали бром-2,2-дифторацетат натрію (48 мг, 0,24 ммоль) і Cs₂CO₃ (79 мг, 0,24 ммоль) при 30 °С. Одержану суміш нагрівали до 100 °С протягом 3 год. Після охолодження до КТ суміш розбавляли H₂O (10 мл) і екстрагували EtOAc (3×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали H₂O (20 мл) і насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали зворотно-фазовою преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0, 1 % TFA) з одержанням етил-4-(6-(дифторметокси)-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл) -4-оксобутаноату. РХМС (C₁₆H₁₇F₂O₅S) (ES, m/z): 359 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,90 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,60 (т, J=74 Гц, 1H), 4,15 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,31 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,77 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадія 3: 4-(6-(дифторметокси)-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанова кислота

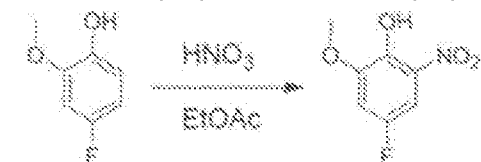


До суміші етил-4-(6-(дифторметокси)-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутаноату (5,0 мг, 0,014 ммоль) в MeOH (0,50 мл), THF (0,50 мл) і H₂O (0,50 мл) додавали LiOH (3,3 мг, 0,14 ммоль). Суміш нагрівали до 50 °С протягом 2 год. Через 2 год. суміші давали можливість охолонути до КТ і додавали водн. HCl (1,0M) до досягнення сумішшю pH=6. Суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в DMF (2 мл) і очищали за допомогою зворотно-фазової преп-ВЕРХ (ACN/H₂O з 0,1 % TFA) з одержанням 4-(6-(дифторметокси)-5-метоксибензо[b]тіофен-2-іл)-4-оксобутанової кислоти. РХМС (C₁₄H₁₃F₂O₅S) (ES, m/z): 331 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,15 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,83 (т, J=75 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,36 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,73 (т, J=6,0 Гц, 2H).

Приклад 54: (S)-4-(4-метокси-2-метилтіено [2',3':5,6] бензо-[1,2-d]оксазол-7-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



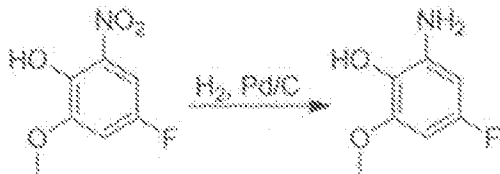
Стадія 1: 4-фтор-2-метокси-6-нітрофенол



В 50-мл круглодонну колбу додавали 4-фтор-2-метоксифенол (3,7 мл, 32 ммоль) і EtOAc (90 мл). Суміш охолоджували до 0 °С і перемішували. До перемішуваної суміші додавали по краплях азотну кислоту (2,1 мл, 33 ммоль) протягом 5 хв. Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хв. Суміш розбавляли EtOAc (30 мл), промивали H₂O (100 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Одержаний залишок

очищали колонковою хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням 4-фтор-2-метокси-6-нітрофенолу. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 10,60 (с, 1H), 7,41 (дд, $J=8,4$, 2,7 Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=9,2$, 2,4 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H).

Стадія 2: 2-аміно-4-фтор-6-метоксифенол

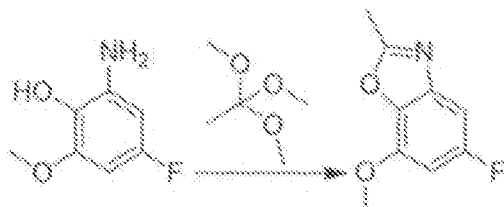


5

У круглодонну колбу об'ємом 100 мл додавали 4-фтор-2-метокси-6-нітрофенол (826 мг, 4,41 ммоль), Pd/C (235 мг, 0,221 ммоль) і EtOAc (30 мл). Суміш перемішували. Суміш дегазували N_2 , потім поміщали в атмосферу H_2 . Після перемішування протягом 16 год. реакційну суміш фільтрували через целіт і осад на фільтрі промивали EtOAc. Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску з одержанням 2-аміно-4-фтор-6-метоксифенолу, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС ($\text{C}_7\text{H}_9\text{FNO}_2$) (ES, m/z): 158 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 6,23-6,01 (м, 2H), 3,85 (с, 3H).

10

Стадія 3: 5-фтор-7-метокси-2-метилбензо[d]оксазол

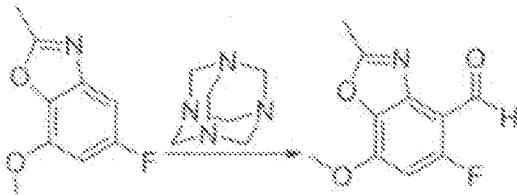


15

В 20-мл флакон додавали 2-аміно-4-фтор-6-метоксифенол (0,58 г, 3,7 ммоль) і 1,1,1-триметоксіетан (4,0 мл, 31 ммоль). Суміш перемішували і нагрівали до 70 °С. Через 10 хв. суміші давали можливість охолонути до КТ і розчинники випарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного залишку, який очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням 5-фтор-7-метокси-2-метилбензо[d]оксазолу. РХМС ($\text{C}_9\text{H}_9\text{FNO}_2$) (ES, m/z): 182 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 7,05-6,90 (м, 1H), 6,61 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,66 (с, 3H).

20

Стадія 4: 5-фтор-7-метокси-2-метилбензо[d]оксазол-4-карбальдегід

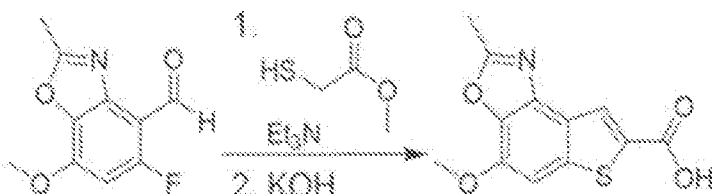


25

В 20-мл флакон додавали 5-фтор-7-метокси-2-метилбензо[d]оксазол (423 мг, 2,33 ммоль), 1,3,5,7-тетраазаадамантан (556 мг, 3,97 ммоль) і TFA (0,50 мл). Суміш перемішували і нагрівали до 90 °С протягом 3 год. Реакційній суміші давали можливість охолонути до КТ, розбавляли EtOAc (40 мл) і розподіляли з насич. водн. NaHCO_3 (100 мл). Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного залишку, який очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням 5-фтор-7-метокси-2-метилбензо[d]оксазол-4-карбальдегіду. РХМС ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FNO}_3$) (ES, m/z): 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 10,42 (с, 1H), 6,60 (д, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,68 (с, 3H).

30

Стадія 5: 4-метокси-2-метилтієно[2',3':5,6]бензо[1,2-d]оксазол-7-карбонова кислота

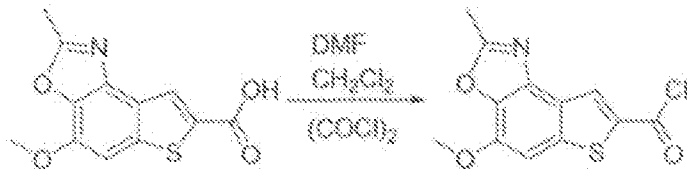


35

В 4-мл флакон додавали 5-фтор-7-метокси-2-метилбензо[d]оксазол-4-карбальдегід (185 мг, 0,884 ммоль) і ДМСО (4,0 мл). Суміш перемішували. До суміші додавали Et_3N (1,2 мл, 8,8 ммоль) і метил-2-меркаптоацетат (0,79 мл, 8,8 ммоль). Суміш нагрівали до 100 °С протягом 15

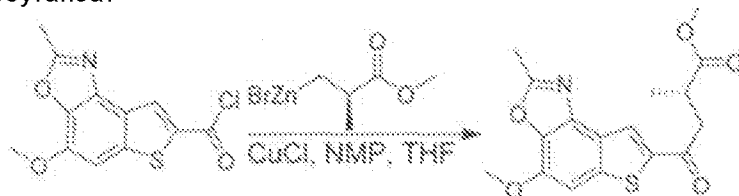
хв. Суміші давали можливість охолонути до КТ. Додавали водн. КОН (10М, 1,8 мл, 18 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хв. Реакційну суміш підкисляли до рН 3 водн. НСІ (6М). Осад збирали фільтрацією, промивали Н₂О (2×20 мл) і потім MeOH (2×2 мл) з одержанням 4-метокси-2-метилтієно-[2',3':5,6]бензо[1,2-d]оксазол-7-карбонової кислоти. РХМС (C₁₂H₁₀NO₄S) (ES, m/z): 264 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,05 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,47 (с, 3H).

Стадія 6: 4-метокси-2-метилтієно [2',3':5,6] бензо [1,2-d] оксазол-7'-карбонілхлорид



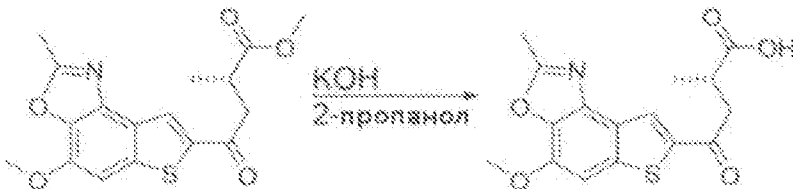
В 20-мл флакон додавали 4-метокси-2-метилтієно[2',3':5,6]-бензо[1,2-d]оксазол-7-карбонову кислоту (106 мг, 0,404 ммоль), CH₂Cl₂ (1,0 мл) і DMF (6,3 мкл, 0,081 ммоль). Суміш перемішували і охолоджували до 0 °С. Додавали (COCl)₂ (0,074 мл, 0,85 ммоль). Через 5 хв. реакційну суміш нагрівали до КТ і перемішували протягом 35 хв. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного 4-метокси-2-метилтієно-[2',3':5,6]бензо[1,2-d]оксазол-7-карбонілхлориду, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 7: метил-(S)-4-(4-метокси-2-метилтієно[2',3':5,6]-бензо[1,2-d]оксазол-7-іл)-2-метил-4-оксобутаноат



В 20-мл флакон додавали Cu-Cl (14 мг, 0,15 ммоль). Флакон вакуумували, потім повторно заповнювали N₂ 3 рази. У флакон додавали THF (0,25 мл). Суміш охолоджували до 0 °С. До перемішуваної суміші додавали бромід (R)-(3-метокси-2-метил-3-оксопропіл)цинку(II) (0,5М у THF, 1,5 мл, 0,73 ммоль) по краплях протягом 2 хв. Потім суміш перемішували протягом 10 хв. До суміші додавали 4-метокси-2-метилтієно[2',3':5,6] бензо[1,2-d] оксазол-7-карбонілхлорид (41 мг, 0,15 ммоль) у вигляді розчину в NMP (2,0 мл) по краплях протягом 2 хв. Суміш перемішували протягом 20 хв. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (15 мл) і промивали водн. NH₄OH (3М, 30 мл, 90 ммоль). Органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc в Hex) з одержанням метил-(S)-4-(4-метокси-2-метилтієно [2',3':5,6] бензо [1,2-d]оксазол-7-іл)-2-метил-4-оксобутаноату. РХМС (C₁₇H₁₈NO₅S) (ES, m/z): 348 [M+H]⁺. ¹H-NMP (500 МГц, CDCl₃): δ 8,36 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,54 (дд, J=16,6, 7,5 Гц, 1H), 3,20-3,09 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 1,32 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Стадія 8: (S)-4-(4-метокси-2-метилтієно[2',3':5,6]бензо-[1,2-d]оксазол-7-іл)-2-метил-4-оксобутанова кислота



В 4-мл флакон додавали (S)-метил-4-(4-метокси-2-метилтієно-[2',3':5,6]бензо[1,2-d]оксазол-7-іл)-2-метил-4-оксобутаноат (4 8 мг, 0,14 ммоль), водн. КОН (0,5М, 0,55 мл, 0,28 ммоль) і 2-пропанол (1,4 мл) при КТ. Через 30 хв. суміш підкисляли до рН 3 водн. НСІ. Осад збирали фільтрацією і промивали Н₂О (2×5 мл) і MeOH (2 мл). Осад далі очищали хроматографією на силікагелі (MeOH в DCM) з одержанням (S)-4-(4-метокси-2-метилтієно-[2',3':5,6]бензо[1,2-d]оксазол-7-іл) -2-метил-4-оксобутанової кислоти. РХМС (C₁₆H₁₆NO₅S) (ES, m/z): 334 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 12,20 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,51 (дд, J=17,4, 8,6 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=17,5, 4,9 Гц, 1H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 1,20 (д, J=7,2 Гц, 3H).

БІОЛОГІЧНА ОЦІНКА

Окремі сполуки, описані в наведених в даному описі прикладах, визначені як агоністи STING за результатами (i) зв'язування з білком STING, що підтверджено за допомогою зниження рівня зв'язування збагаченого тритієм ліганду cGAMP з білком STING щонайменше на 20 % при 20 мкМ (концентрація тестованої сполуки) у біохімічному аналізі конкурентного зв'язування [³H]-cGAMP з STING, і (ii) демонстрації вироблення інтерферону з індукцією секреції IFN-β 6 % або більше при 30 мкМ в аналізі з використанням клітин THPI (де індукція, викликана cGAMP при 30 мкМ, становила 100 %).

Синтез [³H]-cGAMP

2,3 мл буферного розчину, що містить 80 мМ Tris-Cl, 200 мМ MgCl₂ і 20 мМ NaCl, з наступним додаванням 0,32 мл 10 мМ водн. розчину GTP, додавали в 50-мл пластикову пробірку AMICON. Потім додавали розчин [³H]ATP (21 Кі/ммоль, 45 мКі) в 0,5 мл H₂O, після чого додавали 1 мл розчину 1 мг/мл ДНК (ДНК-активатор з сім'яників оселедця, Sigma, #D6898) і 53 мкл 47 мМ розчину ферменту cGAS. Додавали додаткову кількість H₂O для доведення загального об'єму до 10 мл.

Реакційну суміш перемішували протягом 2 год. при 37 °С, і потім відразу додавали в центрифугальну пробірку Araicon Ultra-15 10K і центрифугували протягом 1 год. при 4000g. Потім зібраний розчин очищали на напівпрепаративній колонці Mono Q, використовуючи наступні рухомі фази:

A: 0,05M Tris-Cl з pH 8,5, доведеним 1M NaOH;

B: 0,05M Tris-Cl, 0,5M NaCl з pH 8,5, доведеним 1M NaOH.

Гradient: 100 % A протягом 5 хв., за яким ішов лінійний gradient 50:50 (A:B) протягом 25 хв., 3 мл/хв., 254 нм.

Зібрані фракції продукту зливали разом, і загальний об'єм доводили до 30 мл буфером A. Загальний вихід 15,5 мКі [³H]-cGAMP виділяли з радіохімічною чистотою 98,0 % при питомій активності 21,5 Кі/ммоль.

Фермент cGAS

Рекомбінантний ДНК-вектор хімічно синтезували для експресії укороченого людського ферменту cGAS (залишки 161-522). Для полегшення експресії і очищення амінокінець містив гексагістидинову мітку, мітку SUMO і сайт розщеплення TEV. Надекспресію рекомбінантного ферменту здійснювали в компетентних клітинах Rosetta™ 2(DE3) Single (Novagen). Афіне очищення проводили з використанням HIS-Select HF Nickel Affinity Gel (Sigma) з наступною ексклюзійною хроматографією, використовуючи препаративну колонку Hi-Load 26/60 Superdex200 (GE Healthcare). Фракції об'єднували, концентрували, швидко заморожували в рідкому азоті і зберігали при -80 °С до необхідності.

Приклад 55: фільтраційне зв'язування [³H]-cGAMP (HAQ STING)

Здатність сполук зв'язувати STING визначали кількісно по їх здатності конкурувати зі збагаченим тритієм лігандом cGAMP за зв'язування з мембраною з людськими рецепторами STING в аналізі зв'язування на фільтрах з радіоактивністю. В аналізі зв'язування використовували рецептор STING, одержаний з клітинних мембран Trichoplusia пі (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, www.expressionsystems.com), надекспресуючих повнорозмірний HAQ STING і збагачений тритієм ліганд cGAMP.

Базова методика фільтраційного аналізу HAQ STING виглядає наступним чином.

Сполуки послідовно титрували за допомогою Hamilton Starplus CORE в 96-ямковому планшеті (Greiner, № 651201), використовуючи 10-точковий формат відповіді на дозу 1:3. Після приготування сполуки одержували робочу концентрацію 2,2 мкг/мл мембрани з STING (SEQ ID NO:1) шляхом розведення концентрованої мембрани в аналітичному буфері (1xPBS; Invitrogen, № SH30028.02) і гомогенізації 7х, використовуючи ручний гомогенізатор тканин (Wheaton, № 357546). Потім по 148 мкл приготовленої мембрани вручну додавали в кожну ямку 96-ямкового поліпропіленового планшета з глибокими ямками (Fisher Scientific, № 12-566-121). Після додавання мембрани, по 2 мкл відтитрованої тестованої сполуки, контроль ДМСО (Sigma, № 27 6855) або ж контроль охолодженого cGAMP додавали у відповідні ямки, використовуючи Biomek FX. Сполуку і мембрану потім попередньо інкубували протягом 60 хв. при КТ, щоб забезпечити рівноважне зв'язування сполуки. Після досягнення рівноваги приготувляли 8 нМ розчин [³H]-cGAMP ліганду шляхом розведення в аналітичному буфері, і по 50 мкл цього робочого розчину потім вручну додавали в кожну ямку аналітичного планшета. Потім планшети інкубували при КТ протягом 60 хв., і потім вміст кожного аналітичного планшета фільтрували через 96-ямковий GF/B фільтрувальний планшет (PerkinElmer, № 6005250), використовуючи харвестер клітин TotaTec Mach II, що містить 20 мМ HEPES-буфера (Fisher Scientific, № BP299500).

Потім фільтрувальні планшети сушили при 55 °С протягом 30 хв., використовуючи піч під тиском, перед додаванням у кожну ямку по 30 мкл сцинтилятора Ultima Gold F. Рівні тритію в кожній реакційній ямці потім вимірювали з використанням планшет-рідера PerkinElmer TopCount.

Після нормалізації до контролів обчислювали відсоток активності для кожної концентрації сполуки шляхом вимірювання кількості радіоактивності, що залишилася. Графік залежності активності у відсотках від логарифма концентрації сполуки апроксимували за допомогою 4-параметричного рівняння "доза-відповідь" для обчислення значень EC₅₀.

Кінцеві умови реакції були наступними:

Компонент	Об'єм (мкл)	Кінцева концентрація
Мембрана з STING	148	1,5 мкг/мл
[³ H]-cGAMP	50	2,0 нМ
Низький контроль (холодний cGAMP)	2	10 мкМ
Тестована сполука/ДМСО	2	10 мкМ

Концентрації тестованих сполук були наступними: 20,000, 637,00, 2,200, 0,740, 0,247, 0,082, 0,027, 0,009, 0,003 і 0,001 мкМ з 1,0 % залишковим ДМСО.

Генерування повнорозмірного вірусу з STING (HAQ)

Вірус STING одержували на основі бакуловіральної системи комах. Клітини *Spodoptera frugiperda* Sf21 (Kempbio, Inc.) розбавляли до 5×10^5 клітин/мл у середовищах Sf-900II SFM (Life Technologies, № 10902088) без антибіотиків. Клітинну суспензію додавали в кожну ямку обробленого 6-ямкового планшета (2 мл на ямку, усього 1×10^6 клітин), і забезпечували адгезію клітин протягом щонайменше 30 хв. У той же час, приготували 1 мл суміші для спільної трансфекції шляхом об'єднання 500 нг ДНК HAQ STING [STING(l-379)R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBACI] (синтез Genewiz) з 1 мл середовища Sf-900II SFM, що містять 10 мкл реагенту Cellfectin® II (Invitrogen, № 10362100) і 100 нг лінеаризованої ДНК бакуловірусу з видаленими v-cath/chiA з вірусного скелета BestBac 2.0 (Expression Systems, № 91-002). Суміші для трансфекції інкубували протягом 30 хв. Після інкубації обережно видаляли середовище з 6-ямкового планшета з клітинами, що прикріпилися, і додавали по 1 мл сумішей для трансфекції (1 мл на ямку), і планшети поміщали у вологий інкубатор при 27 °С. Наступного дня 1 мл середовища Sf-900II SFM (без антибіотиків) додавали в кожну ямку 6-ямкового планшета. Після додавання середовища клітинам давали можливість інкубуватися з ДНК (SEQ ID NO:2) при 27 °С протягом 5-7 днів для одержання вірусного маточного розчину P0. Для одержання вірусного маточного розчину P1 додавали по 0,5 мл вірусного супернатанту P0 до 50 мл незаражених клітин Sf21 (посів яких з густиною 5×10^5 клітин/мл здійснювали за день до зараження, щоб забезпечити однократне подвоєння) у середовищі Sf-900II SFM, що містить 5 мкг/мл гентаміцину (Invitrogen, № 15710072). Потім інфіковані клітини інкубували при 27 °С протягом 3 днів при струшуванні зі швидкістю 110 об./хв. (ATR Biotech Multitron Infors HT #AJ118). На 3-й день культури PI підраховували за допомогою ViCell XR (Beckman Coulter Life Sciences, № 383556) для підтвердження того, що відбулося інфікування (розмір клітин на ≥ 3 мкм більше, ніж у неінфікованих клітин, і життєздатність приблизно 85-95 %). Культури збирали в 50-мл конічні пробірки і центрифугували при 2000×g протягом 10 хв. при 4 °С. Вірусні супернатанти PI переливали в чисті 50-мл центрифугальні пробірки, а клітинний осад P1, що залишився, використовували для одержання клітин комах, інфікованих бакуловірусом (BIIС). Приготували середовища для кріоконсервації, що містять середовище Sf-900II SFM з 10 % інактивованої нагріванням FBS, 10 % ДМСО (Sigma, № D2650) і 5 мкг/мл гентаміцину, і стерилізували через 0,22 мкм фільтр безпосередньо перед використанням. Клітинний осад P1 ресуспендували до густини 2×10^7 клітин/мл і аліквотували в кріопробірки (1 мл на пробірку). Кріопробірки поміщали в морозильні камери Mr. Frosty™ O/N при -80 °С і переносили в рідкий азот для тривалого зберігання наступного дня. Для одержання вірусного маточного розчину P2 додавали по 0,5 мл вірусного супернатанту P1 до 50 мл незаражених клітин Sf21 (посів яких з густиною 5×10^5 клітин/мл здійснювали за день до зараження, щоб забезпечити однократне подвоєння) у середовищі Sf-900II SFM, що містить 5 мкг/мл гентаміцину. Ці клітини інкубували при 27 °С протягом 3 днів при струшуванні зі швидкістю 110 об./хв. перед збиранням маточного матеріалу P2 шляхом центрифугування при 2000×g протягом 10 хв. при 4 °С. Вірусні супернатанти P2 виливали і відкидали, тоді як клітинний осад P2 використовували для одержання P2 BIIС відповідно до тієї ж методики, описаної вище. Методику одержання бакуловірусу валідували для стійкого одержання P1/P2 BIIС з титрами 2×10^9 БУО/мл (2×10^7 клітин/мл $\times$ 100 БУО/клітину).

Експресія повнорозмірного STING (HAQ)

Для створення мембран STING протягом ночі ампліфікували ВІС Р1/Р2 шляхом додавання розморожених ВІС до клітин Sf21, висіяних з густиною $1,0 \times 10^6$ клітин/мл. Цей об'єм ВІС, використовуваний для зараження культури, розраховували, виходячи з передбачуваного титру ВІС 2×10^9 БУО/мл для досягнення $MOI=10$ при ампліфікації протягом ночі. Після культивування протягом ночі клітини підраховували на ViCell XR для підтвердження того, що інфікування відбулося (розмір клітини на ≥ 3 мкм більше, ніж у неінфікованих клітин, і життєздатність приблизно 80-90 %). Об'єм інфікованих клітин Sf21 після ампліфікації протягом ночі, використовуваний для зараження більших кількостей експресуючих Trichoplusia ni (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, www.expressionsystems.com), висівали з густиною $1,0 \times 10^6$ у клітинних середовищах (ESF921 SFM, що містять 5 мкг/мл гентаміцину) при $MOI=2,0$, розрахованій, виходячи з: (100 БУО/інфіковані клітини Sf21). Клітини залишали для експресії на 48 год. при 27 °C перед збиранням клітинного осаду центрифугуванням при 3400хг протягом 10 хв. при 4 °C. Клітини T. ni підраховували на ViCell XR для підтвердження того, що інфікування відбулося (розмір клітин на ≥ 3 мкм більше, ніж у неінфікованих клітин, і життєздатність приблизно 80-90 %), перед збиранням.

Одержання мембрани з повнорозмірним STING (HAQ)

Маточні буферні реагенти:

1) 1M HEPES pH 7,5, Teknova, кат. № H1035;

2) 5M NaCl, Sigma Aldrich, кат. № S5150-1L;

3) KCl, Sigma Aldrich, кат. № 319309-500ML;

4) таблетки, що містять повний набір інгібіторів протеаз без EDTA, Roche Diagnostics, кат. № 11873580001;

5) бензоназа, Universal Nuclease, Pierce, кат. № 88702. Лізуючий буфер [25 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 20 mM KCl, (бензоназа 1:5000, таблетка з повним набором інгібіторів протеаз/50 мл)] додавали до осаду клітин, експресуючих повнорозмірний STING (HAQ), одержаний вище, у кількості 5 мл лізуючого буфера на 1 г клітинного осаду. Осад ресуспендували і гомогенізували двадцять разів за допомогою гомогенізатора Wheaton Dounce для руйнування клітинної мембрани. Потім гомогенізований лізат пропускали через мікрофлюїдизатор Emulsiflex-C5 під тиском, близьким до 5000 фунт/кв. дюйм (34,5 МПа). Ресуспендований клітинний осад центрифугували при 36000 об./хв. ($100000 \times g$) у високошвидкісній центрифугі з ротором 45Ti протягом 45 хв. при 4 °C. Супернатант видаляли. Потім осад ресуспендували в промивному буфері [25 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM $MgCl_2$, 20 mM KCl, 1M NaCl (таблетка з повним набором інгібіторів протеаз/50 мл)] в об'ємі 50 мл клітинного осаду/центрифугальну пробірку. Потім суміш клітинний осад/промивний буфер гомогенізували, використовуючи скляний гомогенізатор на льоду (20 циклів) з наступним центрифугуванням при 36000 об./хв. протягом 45 хв. при 4 °C. Супернатант видаляли. Стадію промивання повторювали ще раз. Одержану мембрану ресуспендували в 20 mM HEPES, pH 7,5, 500 mM NaCl, 10 % гліцерину, інгібіторів протеази без ЕДТО (1 таблетка/50 мл). Концентрацію білка вимірювали за допомогою аналізу по Бредфорду (Bio-Rad Protein Assay, кат. № 500-0006), і збагачення білком визначали методом SDS-PAGE і підтверджували вестерн-блотингом. Ресуспендовані мембрани зберігали при -80 °C.

Амінокислотна послідовність повнорозмірного HAQ STING [STING (1-379) R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8]:

```

MPSSSLNPSIPCPRGHQAQKAALVLLSACIVTLNGLGEPPENTLRYLVLHLASLQGLL
LNGVCSLAEEELHHINSRYRGSYWRTVRACLCGLPLRGALLLLSIYEYYSLEPNAVGPPTWMLAL
LGLSQALNILLGLKGLAPAEISAVCEKGNFNVANGLANSYYTGYLMLILPELQAKIRTYNQHYN
NLLRCAVVSQRLYILLFLDCGVFONLSMADPNIRFLOKLPQQTADRAGIKDRVYSNSIYELLENG
QRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSREDRLSQAQLFCQTLLEDILADAPESQNNCRLLAYQ
EPADSSFSFSLSQEVLRLRLRQSEKKEEVTVGSLKTSAPVSTSTMSQEPPELLISGMEKPLPLATDES
GGGLNDIFEAQKIEWHEGSSLEVLFGCPNHEHHNNH (SEQ ID NO:1).

```

Послідовність плазмідної ДНК для повнорозмірного HAQ STING [STING (1-379) R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1]:

GGAAUGGCTCCGCCCACTATTAAATGAAATTA AAAAATTC AATTTTAAAAAACCGCAGCAA
 GAGAAACHTTTGTATGABAGAAATGGGTAGAAGGAAAGAAAAATGTCGTCGACATGCTGAACAAAC
 AACATTAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAATATTGAACGATTTGAAAGAAAACAATGTACCCG
 GCGGCGGTATGTACAGGAAGAGGTTTATACTAAACTGTTACATTGCAAAAGCTGGTTTCTGTGTG
 CAAGTGTGAAAACCGATGTTTAATCAAGGCTCTGACGCAATTTCTACAACCCAGCACTCCAAGTGT
 GTGGCTEAACTCATGCATCTTTTAATCAAATCCCAAGATGTGTATAAACCACCAAACTGCCAAA
 AAATGAAAACCTGTGACACAAGCTCTGTCCGTTCCTGGCAACTGCAAGGCTCTCAATCCTATTG
 TAATTATTGAATAATAAAACAAATTATAAATGCTAAATTTGTTTTTTATTAAAGATACAAAACCA
 ACCCAACAAGAACATTTGTACTATTATCTATAATTGAAAACGGCTAGTTATAATCGCTGAGGTA
 ATATTTAAAAATCATTTTCAAATGATTCACAGTTAATTTGCGACAATATAATTTTATTTTCACAT
 AAAGTAGACGCGCTTGTGCTCTTCTTCTTCTGATCTCTTCTCTTTTCATTTTCTCTTTGATAAA
 AATTAAACATAGTTATTATCTATCCATATATGTATCTATCTATAGAGTAAATTTTTTGTGTCT
 ATAAATATATATGTCTTTTIAATGGGTGTATAGTACCGCTGGGCATAGTTTCTGTAAATTT
 ACAACAGTGTCTATTTCTGTACTTCTTCCGAGTGTGTGCTTTAATTAATAATTTATATAAT
 CAATGNAATTTGGGATCGTGGCTTTTGTACAAATATGTTCCCGGCATAGTACGCACTTCTCTAG
 TTTCAATTTACACCATTTTTTAGCAGCACCGGATTAACATTAATTTCCAAAATGTTGTACGAACCG
 TTAAACAAAAACAGTTTCAGCTCCCTTTTCTATACTATTGTCTGCGAGCACTTGTGTGTGTAA
 AAATAACAGGCATTTGTAATGAGAGGACAAACTAATATCACAAACTCGGAATGTCTATCAATAT
 ATAGTTGCTGATCAGATCTGATCATGGAGATTAATTAATAATGATAACATCTCTGCAAAATAAAFAA
 GTATTTTACTGTCTTTTCGTAACAGTTTTGTAAATAAAAAACCTATAAATATAGGATCCATGCCCC
 ACTCCAGGCTGCAATCCATCCATCCCGTGTCCGAGGGGTCAGCGGGGCCAGAAAGGCAGCCTTGGT
 TCTGCTGASTGCCCTGCCCTGGTGACCCCTTTGGGGGCTAGGAGAGCCACCAGAGCACTCTCCGG
 TACCTGGTGTCTCCACCTAGCCTCCCTGCACTGGGACTGCTGTAAACGGGGTCTGCAGCCTGG
 CTGAGGAGCTGCACCAATCCACTCCAGGTACCGGGCCAGCTACTGGAGCACTGTGCGGGCCCTG
 CCTGGGCTGCCCCCTCGGCCCTGGGGCCCTGTTGCTGTGTCCATCTATTTCTACTACTCCGTC
 CCAAATGCCGTCCGCCCGCCCTTCACTTGCATGCTTGGCCCTCCTGGGCTCTCTGCAAGGCACTGA
 ACATCCTCCTGGGCTCAAGGGCCCTGGGCCAGCTGAGATCTCTGCAGTGTGTGAAAAAGGAA
 TTTCAACGTGCCCCATGGGCTGGCATGCTCATATTACATCGGATATCTGCGGCTGATCCTGCCA
 GAGCTCCAGGCCCGGATTCGAACCTTACAATCAGCATTACAACAACCTGCTACGGGCTGCACTGA
 GCCAGCGGCTGTATATTCTCTCCCATTTGGAGTGTGGGCTGCTGATAACCTGAGTATGGCTGA
 CCCCACATTCGCTTCCTGGATAAACTGCCCCAGCAGACCGCTGACCGTCTGGCATCAAGGAT
 GGGGTTTACAGCAACAGCATCTATGAGCTTCTGGAGAACGGGCGAGCGGGCGGGCAGCTGTGTCC
 TCGAGTACGCCACCCCTTGCAGACTTTCTTTGCCATGTCAATAACAGTCAAGCTGCCTTTAG
 CCGGGAGGATAGGCTTGAGCAGGCCAAACTCTTCTGCCAGACACTTGAGGACATCCTGGCAGAT
 GCCCTGTAGTCTCAGAACAACTGCCGCTCATTTGCTTATCAGGAACCTGCCAGATGACAGCAGCT
 TCTCGCTGTCCAGGAGGTTCTCCGGACCTGCCGGCAGGAGGAAAAGGAAGAGGTTACTGTGGG
 CAGCTTGAASACCTCAGCGGTGCCAGTACCTCCACGATGTCCCAAGAGCCTGAGGCTCCTCATC

AGTGGGAATGGAAAAGCCCCCTCCCTCTCCGCACGGATTTCTCTGGCGGTGGCCTGAACGACATCT
 TCGAAGCCCCACAAAATCGAATGGCATGAAGGCGAGCCTGGAAAGTGCTGTTCCAGGGCCCCACACCA
 CCATCATCACCATCACCATTAAATGAGCGGCCCGCACTCGAGCAACACCACCACCACCACCTAACCT
 AGGTAGCTGAGCGCATCGAAGCTGATCCGGCTTATTAGTACATTIATTAAGCGCTAGATTCTGT
 GCGTTGTTGATTTACAGACAAATTTGTACGATTTTAAATAATTCATTAAATTTATAATCTTTA
 GGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTCAGCGTCTTTATATCTGAATTTAAATATT
 AATCCCTCAATAGATTTGTAAATAGGTTTCGATTAGTTTCAAACAAGCGTTGTTTTTCCGAACC
 GATGGCTGSACTATCTAATGGATTTTCGCTCAACGCCACAAAACCTGCCAAATCTTGTAAGCAGC
 AATCTACCTTTTGTGATATTCCTTTGTGTTTTCTTTTGTAAATAAGCTTCCACGCTCCTTCAAAA
 TATTATCGGCTTTTGTATTTCTTTTCATCAGTGTCTAGTGTACAATTGACTCGACGTAAACAC
 GTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGCTGTAGCTTTATTAGGCCGATTATCGTCG
 TCGTCCCAACCCCTCGTCTAGAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACACGACGCC
 TATTAAATGTGTGGCTAACACGTCGGCGATCAAATTTGTAGTTGAGCTTTTGGAAATTATTC
 TGAATGCGGGCGTTTTTGGGCGGGTTTCAATCTAACTGTGCCCGATTTTAAATTCAGACACACAGG
 TTAGAAAAGCATGGTTCAGGCGGTGTAAACATTTCAEACGGCAAATCTACTAATGSCGGCGGTG
 GTGAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCGCAGGCGGGCGCTGSCGGCGGAGGCCGAGG
 CGGAGGTGGTGGCGGTGATGACAGCGGCGGTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAGGCAACACAGTC
 GSCACCTCAACTATTGTACTGGTTTCCGCGCCCTTTTTTGGTTTTGACCGGCTCTGACAGAGTCG
 GATTTTTTTCTGTTTCTAATAGCTTCCAACAATTCCTTGTCTGTCTGTAAAGGTGCAGCGGGTTG
 AGGTTCCGTCCGCAATGCTGAGCGGGCGGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGTGGSA
 GCGCGTGAATCTTAGGCACGGGAGAAAGCTGCTGGCGGCGCTGCCGCGGATATAATTTGTTCTG
 GTTTAGTTTGTTCGCGCAGGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCGCTGGCTGCACAAACGGAAGG
 TCGTCTCTCTGGAGGACGGCTTGGGGTGGTGGCAATTCAAATATTATAATTGGAATACAAATCG
 TAAAAATCTGCTATAAGCATTTGTAATTTGGCTATCGTTTACCGTGCGGATATTTAAACACCGCT
 CAATGTAAGCAATTTGATTTGTAAAGAGATTGCTCAAGCTCGGATCGATCCCGCACCGCGATAA
 CAGGCTTTTCAATTTTACTACAGCATTGTAGTGGCSAGACACTTCGCTGTCTCGAGSTTTAA
 AGGCTTCTCTGCTCACTGACTCGCTCGGCTCGCTGCTTCCGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCA
 CTCAAAGCGCGTAATACGCTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCA
 AAAGGCCAGCAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCCGCTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCC
 GCGCGCGCTGACGAGCATCAAAAANTCGAGGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACT
 ATAAAGATACCAGGCGTTTCCCCCTGGAAAGCTCCCTCGTGGCGCTCTCTCTTTCCGACCCCTGCG
 CTACCGGATACCTGTGCGCTTTCTCCCTTGGGGAAGGCTGGCGCTTTTCTCATAGCTGAGCT
 GTAGGTATCTCAGTTCCGTGTAGGTGGTTGCTCCAAAGCTGGCGTSTGTGACAGAAACCGCGGT
 TCAGCCCCGACCGCTGCGGCTTATCCGGTAAGTATCGTCTTCAGTCCAACCCGCTAAGACACGAC
 TTATCCGCACTGGCAGCAGGCACTGCTAGCAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGCGCGGTGCTA
 CAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGGCG

TCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCEGAAAGAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAAACAAACCACC
 GCTGGTAGCCGTTGTTTTTTTTGTTTTGCAAGCAGCAGATTACGCCACAGAAAAAAGCATCTCAAG
 AAGATCCCTTTGATCTTTTCTACGGGCTCTCAGGCTCAGTCCAAACGAAACTCAGGTAAAGGGAT
 TTTGGTCATGAGATTATCAAAAAGCATCTTCACCTAGATCCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTTTT
 AAATCAATCTAAAGTATATATEAGTAACCTTCTCTCAGACCTTACCAATGCTTAATCAGTGAGG
 CACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTSCCTGACTCCCCGTGGTGTAGAT
 AACTACGATACGGGAGGGGTTACCATCTGGCCGCCAGTCTGCAATGATACCGCCGACCCACGC
 TCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAAATAAACAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCCGAGAAAGTGGTC
 CTGCAACTTTATCCGCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGSSAAGCTAGAGTAAGTAACTC
 GCCAGTTAATAGTTTCCGCAACCTTGTTCCTTCTACAGGCATCCTGGTGTACGGCTGGTCC
 TTGSGTATGGCTTCATTCAGCTCCGGTTCCTCAACCATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCATGT
 TGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGTGAGAAGTAAAGTTGGCCGAGT
 GTTATCACTCATGGTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATCC
 TTTCTGTGACTGGTGACTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTT
 GCCTTTGCCCGGGCTCAATACGGGATAATACCGCGCCACGTACGAGAACTTTAAAGTGCTCAT
 CATTGCAAAACGTTCTTCCGCGCGAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCC
 ATGTAACCCACTCGTGACCCCAACTGATCTTCAGCATCTTTEACTTTCACCCAGCGTTTCTGGGT
 GAGCABAAACAGGAACCCAAATGCCGCAAAAAAGGCAATTAAGGGCCACACCGCAAAATGTTGAAT
 ACTCATACTCTTCCCTTTTCAATATTATTGAAGCATTTATCAGGGTTATTCTCTCATGAGCGGA
 TACATATTGAATGTATTAGAAAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCCACATTTCCCGGAAAAG
 TGCCACCTGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGCGCGGTGTGGTGCTTADGCGCAGCGT
 GACCGCTACACTTTGCCAGCGGCTAGCGCCCGCTCCTTTTGGCTTCTTCCCTTCCCTTCTCGCC
 ACCTTGCCCGGCTTTCCCGCTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGCTTCCGATTTACTG
 CTTTACGGGCACCTTCGACCCCAAAAACTTGATTACGGTGAATGCTTACCTAGTGGGCGCATCGCC
 CTGATAGACGGTTTTTCCGCTTTTGAGCTTGGAGTCCAGCTTCTTAAATAGTGGACTCTTGTTC
 CAAACTGGAAACBACACTCAACCCCTATCTCGGTCTATTCCTTTGATTTATAAGGGATTTGCCCA
 TTTCGGCTTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGGCANTTTTAAACAAAAT
 ATTAACTTTTACAATTTCCCAATCCGCTCAGGCTGCGCAACTGTTTGGGAAGCGCGATCGGTG
 CGGCGCTCTTCCGTATTACGCA (SEQ ID NO:2).

- 5 Конкретні сполуки за винаходом оцінювали в аналізі *in vitro* зв'язування HAQ STING, як описано вище. У представленій нижче таблиці наведені біологічні дані для цих сполук у вигляді значень EC₅₀.

Таблиця 6

Фільтраційне зв'язування [³H]-cGAMP HAQ STING

Сполука	EC ₅₀ (нМ)	Сполука	EC ₅₀ (нМ)	Сполука	EC ₅₀ (нМ)
Приклад 1	3405	Приклад 19	9705	Приклад 37	5612
Приклад 2	9587	Приклад 20	10720	Приклад 38	1926
Приклад 3	10640	Приклад 21	6341	Приклад 39	1146
Приклад 4	1903	Приклад 22	8808	Приклад 40	3938
Приклад 5	1143	Приклад 23	6054	Приклад 41	5700
Приклад 6	703	Приклад 24	2636	Приклад 42	759
Приклад 7	9335	Приклад 25	4073	Приклад 43	1197
Приклад 8	6773	Приклад 26	1375	Приклад 4 4	15740
Приклад 9	2575	Приклад 27	13170	Приклад 45	14670
Приклад 10	13980	Приклад 28	1952	Приклад 46	7454
Приклад 11	2735	Приклад 29	13760	Приклад 47	5056
Приклад 12	5990	Приклад 30	5050	Приклад 4 8	19250
Приклад 13	1375	Приклад 31	5943	Приклад 4 9	2718
Приклад 14	4073	Приклад 32	3627	Приклад 5 0	890
Приклад 15	894	Приклад 33	6461	Приклад 51	17840
Приклад 16	1720	Приклад 34	10420	Приклад 52	599
Приклад 17	5865	Приклад 35	5547	Приклад 53	13670
Приклад 18	12500	Приклад 36	14430	Приклад 54	531

Приклад 56: фільтраційне зв'язування [³H]-cGAMP (WT STING)

Здатність сполук зв'язувати STING визначали кількісно по їх здатності конкурувати зі збагаченим тритієм лігандом cGAMP за зв'язування з мембраною з людськими рецепторами STING в аналізі зв'язування на фільтрах з радіоактивністю. В аналізі зв'язування використовували рецептор STING, одержаний з клітинних мембран *Trichoplusia ni* (T.pі; Expression Systems, кат. № 94-002F, www.expressionsystems.com), надекспресуючих повнорозмірний WT STING і збагачений тритієм ліганд cGAMP.

Базова методика фільтраційного аналізу WT STING виглядає наступним чином.

Приготовляли 16 нМ розчин [³H]-cGAMP ліганду шляхом розведення аналітичним буфером, і по 50 мкл цього робочого розчину вручну додавали в кожну ямку аналітичного планшета. Після додавання ліганду, по 2 мкл відтитрованої тестованої сполуки, контроль ДМСО (Sigma, № 27 6855) або ж контроль охолодженого cGAMP додавали у відповідні ямки, використовуючи Biomek FX. Послідовно титровану сполуку одержували за допомогою Hamilton STARPlus CORE в 96-ямковому планшеті (Greiner, № 651201), використовуючи 10-точковий формат відповіді на дозу 1:3. Після додавання сполуки одержували робочу концентрацію 2,2 мкг/мл мембрани з STING (SEQ ID NO:3) шляхом розведення концентрованої мембрани в аналітичному буфері (1×PBS; Invitrogen, № SH30028.02) і гомогенізації 7х, використовуючи ручний гомогенізатор тканин (Wheaton, № 357546). Потім у кожну ямку 96-ямкового поліпропіленового планшета з глибокими ямками (Fisher Scientific, № 12-566-121) вручну додавали по 148 мкл цієї приготовленої мембрани. Сполуку, ліганд і мембрану потім інкубували протягом 60 хв. при КТ, і потім вміст кожного аналітичного планшета фільтрували через 96-ямковий GF/B фільтрувальний планшет (PerkinElmer, № 6005250), використовуючи харвестер клітин TomTec Mach III, що містить 20 мМ HEPES-буфера (Fisher Scientific, № BP299500). Потім фільтрувальні планшети сушили при 55 °С протягом 30 хв., використовуючи піч VWR під тиском, перед додаванням у кожну ямку по 30 мкл сцинтилятора Ultima Gold F. Рівні тритію в кожній реакційній ямці потім вимірювали з використанням планшет-рідера PerkinElmer TopCount.

Після нормалізації до контролів обчислювали відсоток активності для кожної концентрації сполуки шляхом вимірювання кількості радіоактивності, що залишилася. Графік залежності активності у відсотках від логарифма концентрації сполуки апроксимували за допомогою 4-параметричного рівняння "доза-відповідь" для обчислення значень EC₅₀.

Кінцеві умови реакції були наступними:

Компонент	Об'єм (мкл)	Кінцева концентрація
Мембрана з STING	148	1,5 мкг/мл
[³ H] -cGAMP	50	4, 0 нМ
Низький контроль (холодний cGAMP)	2	10 мкМ
Тестована сполука/ДМСО	2	10 мкМ

Концентрації тестованих сполук були наступними: 20,000, 637,00, 2,200, 0,740, 0,247, 0,082, 0,027, 0,009, 0,003 і 0,001 мкМ з 1,0 % залишковим ДМСО.

Генерування повнорозмірного вірусу з STING (WT) Вірус STING одержували на основі бакуловірусної системи комах. Клітини *Spodoptera frugiperda* Sf21 (Kempbio, Inc.) розбавляли до 5×10^5 клітин/мл у середовищах Sf-900II SFM (Life Technologies, № 10902088) без антибіотиків. Клітинну суспензію додавали в кожну ямку обробленого 6-ямкового планшета (2 мл на ямку, усього 1×10^6 клітин), і забезпечували адгезію клітин протягом щонайменше 30 хв. У той же час, приготувляли 1 мл суміші для спільної трансфекції шляхом об'єднання 500 нг ДНК WT STING [STING(l-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBACI] (синтез Genewiz) з 1 мл середовищ Sf-900II SFM, що містять 10 мкл реагенту Cellfectin® II (Invitrogen, № 10362100) і 100 нг лінеаризованої ДНК бакуловірусу з видаленими v-cath/ch1A з вірусного скелета BestBac 2,0 (Expression Systems, № 91-002). Суміші для трансфекції інкубували протягом 30 хв. Після інкубації обережно видаляли середовище з 6-ямкового планшета з клітинами, що прикріпилися, і додавали по 1 мл сумішей для трансфекції (1 мл на ямку), і планшет поміщали у вологий інкубатор при 27 °C. Наступного дня 1 мл середовища Sf-900II SFM (без антибіотиків) додавали в кожну ямку 6-ямкового планшета. Після додавання середовища клітинам давали можливість інкубуватися з ДНК [(SEQ ID NO:4) і лінеаризованим вірусним скелетом BestBac 2,0] при 27 °C протягом 5-7 днів для одержання вірусного маточного розчину P0. Для одержання вірусного маточного розчину P1 додавали по 0,5 мл вірусного супернатанту P0 до 50 мл незаражених клітин Sf21 (посів яких з густиною 5×10^5 клітин/мл здійснювали за день до зараження, щоб забезпечити однократне подвоєння) у середовищі Sf-900II SFM, що містить 5 мкг/мл гентаміцину (Invitrogen, № 15710072). Потім інфіковані клітини інкубували при 27 °C протягом 3 днів при струшуванні зі швидкістю 110 об./хв. (ATR Biotech Multitron Infors HT #AJ118). На 3-й день культури P1 підраховували за допомогою ViCell XR (Beckman Coulter Life Sciences, № 383556) для підтвердження того, що відбулося інфікування (розмір клітин на ≥ 3 мкм більше, ніж у неінфікованих клітин, і життєздатність приблизно 85-95 %). Культури збирали в 50-мл конічні пробірки і центрифугували при 2000×g протягом 10 хв. при 4 °C. Вірусні супернатанти P1 переливали в чисті 50 мл центрифугальні пробірки, а клітинний осад P1, що залишився, використовували для одержання клітин комах, інфікованих бакуловірусом (BIIС). Приготувляли середовища для кріоконсервації, що містять середовище Sf-900II SFM з 10 % інактивованої нагріванням FBS, 10 % ДМСО (Sigma, № D2650) і 5 мкг/мл гентаміцину, і стерилізували через 0,22 мкМ фільтр безпосередньо перед використанням. Клітинний осад P1 ресуспендували до густини 2×10^7 клітин/мл і аліквотували в кріопробірки (1 мл на пробірку). Кріопробірки поміщали в морозильні камери Mr. Frosty O/N при -80 °C і переносили в рідкий азот для тривалого зберігання наступного дня. Для одержання вірусного маточного розчину P2 додавали по 0,5 мл вірусного супернатанту P1 до 50 мл незаражених клітин Sf21 (посів яких з густиною 5×10^5 клітин/мл здійснювали за день до зараження, щоб забезпечити однократне подвоєння) у середовищі Sf-900II SFM, що містить 5 мкг/мл гентаміцину. Ці клітини інкубували при 27 °C протягом 3 днів при струшуванні зі швидкістю 110 об./хв. перед збиранням маточного матеріалу P2 шляхом центрифугування при 2000×g протягом 10 хв. при 4 °C. Вірусні супернатанти P2 виливали і відкидали, тоді як клітинний осад P2 використовували для одержання P2 BIIС відповідно до тієї ж методики, описаної вище. Методику одержання бакуловірусу валідували для стійкого одержання P1/P2 BIIС з титрами 2×10^9 БУО/мл (2×10^7 клітин/мл $\times$ 100 БУО/клітину).

Експресія повнорозмірного STING (WT)

Для створення мембран STING протягом ночі ампліфікували BIIС P1/P2 шляхом додавання розморожених BIIС до клітин Sf21, висіяних з густиною $1,0 \times 10^6$ клітин/мл. Цей об'єм BIIС, використовуваний для зараження культури, розраховували, виходячи з передбачуваного титру BIIС 2×10^9 БУО/мл для досягнення MOI=10 при ампліфікації протягом ночі. Після культивування протягом ночі клітини підраховували на ViCell XR для підтвердження того, що інфікування відбулося (розмір клітини на ≥ 3 мкм більше, ніж у неінфікованих клітин, і життєздатність приблизно 80-90 %). Об'єм інфікованих клітин Sf21 після ампліфікації протягом ночі,

використовуваний для зараження більших кількостей експресуючих *Trichoplusia ni* (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, www.expressionsystems.com), висівали з густиною $1,0 \times 10^6$ у клітинних середовищах (ESF921 SFM, що містять 5 мкг/мл гентаміцину) при MOI=2,0, розрахованій, виходячи з: (100 БУО/інфіковані клітини Sf21). Клітини залишали для експресії на 48 год. при 27 °C перед збиранням клітинного осаду центрифугуванням при 3400×g протягом 10 хв. при 4 °C. Клітини T. ni підраховували на ViCell XR для підтвердження того, що інфікування відбулося (розмір клітин на ≥ 3 мкм більше, ніж у неінфікованих клітин, і життєздатність приблизно 80-90 %), перед збиранням.

Одержання мембрани з повнорозмірним STING (WT)

Маточні буферні реагенти:

1) 1M HEPES, pH 7,5, Teknova, кат. № H1035;

2) 5M NaCl, Sigma Aldrich, кат. № S5150-1L;

3) KCl, Sigma Aldrich, кат. № 319309-500ML;

4) таблетки, що містять повний набір інгібіторів протеаз без EDTA, Roche Diagnostics, кат. № 11873580001;

5) бензоназа, Universal Nuclease, Pierce, кат. № 88702. Лізуючий буфер [25 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 20 mM KCl, (бензоназа 1:5000, таблетка з повним набором інгібіторів протеаз/50 мл)] додавали до осаду клітин, експресуючих повнорозмірний STING (WT), одержаний вище, у кількості 5 мл лізуючого буфера на 1 г клітинного осаду. Осад ресуспендували і гомогенізували двадцять разів за допомогою гомогенізатора Wheaton Dounce для руйнування клітинної мембрани. Потім гомогенізований лізат пропускали через мікрофлюїдизатор Emulsiflex-C5 під тиском, близьким до 5000 фунт/кв. дюйм (34,5 МПа). Ресуспендований клітинний осад центрифугували при 36000 об./хв. (100000×g) у високошвидкісній центрифугі з ротором 45Ti протягом 45 хв. при 4 °C. Супернатант видаляли. Потім осад ресуспендували в промивному буфері [25 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM MgCl₂, 20 mM KCl, 1M NaCl (таблетка з повним набором інгібіторів протеаз/50 мл)] в об'ємі 50 мл клітинного осаду/центрифугальну пробірку. Потім суміш клітинний осад/промивний буфер гомогенізували, використовуючи скляний гомогенізатор на льоду (20 циклів) з наступним центрифугуванням при 36000 об./хв. протягом 45 хв. при 4 °C. Супернатант видаляли. Стадію промивання повторювали ще раз. Одержану мембрану ресуспендували в 20 mM HEPES, pH 7,5, 500 mM NaCl, 10 % гліцерину, інгібіторів протеази без ЕДТО (1 таблетка/50 мл). Концентрацію білка вимірювали за допомогою аналізу по Бредфорду (Bio-Rad Protein Assay, кат. № 500-0006), і збагачення білком визначали методом SDS-PAGE і підтверджували вестерн-блотингом. Ресуспендовані мембрани зберігали при -80 °C.

Амінокислотна послідовність повнорозмірного STING WT [STING (1-379) H232R-gg-AviTaggs-HRV3C-HIS8]:

```
MPHSSSLRPSI PCFRCHGAQKAALVLLSACLVTLLWGLSEPFENTLRYLVLHLASLQLGLL
LNGVCSLAEELRH IBSKYRGSYNRTVRACLGCPRLRGALILLIS IYFYSLFNAYGPFPTWMLAL
LGLSQALNILLGLKGLAPAEISAVCEKENFNVANGLANSYYIGYLRLLILPELQANIRTYNQHYN
NLLRGAVSQRLYIILLPLCCFVPDNL SMADENIFLQKLFQQTQDRAEIKDRVYKNSIYELLENG
QRAGTCVLEYATPLQTLFAMSGYSQACTCPREDRLQAKLFCRTLEDILADAFESQNNCRLLIAYQ
EPADGSSSFSLSQEVLRLHLRQBEKREVTVCSLRTSAVPSTSTMSQSPPELLISGMEEPLPLRTDFS
GEGLNDIFBAQKIEWHEGSLEVLFGGPFNNHNNHHH (SEQ ID NO: 3).
```

Плазмідна послідовність для повнорозмірного WT STING [STING (1-379) H232R-gg-AviTaggs-HRV3C-HIS8/pBAC1]:

```
GGAAACCGCTCCGCCCACTATTATGAAATTAATAATTCGATTTTAAAAAACCCGCTAA
GAGAAACATTTGATATGAAAGCATGCGTAGAAGCAAAAGAAAATGTCGTCGACATCGCTGAACAC
AAGATTAATATGCGTCCGCTGTAFAAAAAAATATTGAACGATTTTGAAGAAAACCAATGTACCGC
GCGCGCGTATGTACAGGAAGAGGTTTATACTAAACTGTTACATTGCAAAACGTCGCTTTCGTGTGC
CAAGTGTGAAAACCCATGTTTAAATCAAGGCTCTGACGCAATTTCTACAAACCACGACTCCGAGTGT
GTGGCTGAAATTCATGCACTCTTTTAAATCAAAATCCCAAGATGTGTATAAAACACCAAACTGCCAAA
```

AAMTGAANAATSTGACAAAGCTCTGTCESTTTGCTGGCAAE TGCAAGGGTCTCAATCCTATTTG
 TAATTATTGAATAATAAAACAATTATAMATGTCAAATTTGTTTTTTATTAAACGATACAAACCAA
 ACGCAACAAGAACATTTGTAGTATTATCTAPAAATTGAANAACCGTAGTTATAAETGGCTGAGGTA
 ATATTAAAAATCATTTTCAAATGAATCACAGTTAAATTTGGGACAATATAAATTTTATTTTCACAT
 AAETAGACCGCTTGTGCTCTTCTTCTTCTATTCCTTCTCTTTTTCATTTTTCCTTTCATAAA
 AATTAAACATAGTTATTATCGTATCCATATATGATCTATCGTATACAGTAATTTTTTGTGTGTC
 ATAAATATATATGTCTTTTAAATGGGGTGTATAGTACCECTSCGCATAGTTTTTCTGTAAATTT
 ACAACAGTGTCTATTTTCTGCTAGTTCTTCGGAGTGTGTGTGCTTTAATTATTAAATTTATATAAT
 CAATGATTTTGGGATCGTGGTTTGTGACAAATATGTTCCCGGCATAGTACGCAGCTTCTTCTAG
 TTCAATTACAGCATTTTTTAGCAGCACCGGATTAACATAACTTTCCAAATGTTGTACGAACCG
 TTAAACAANAACAGTTCACTCCCTTTTCTATACATTTGCTGCGAGCAGTTGTTTGTGTGTAA
 AATAACAGGCTATTGTAATCAGACGACAACTAATATCACAAACTGCAATGTCTATCAATAT
 ATAGTTGCTGATAGATCTGATCATGAGATANTTAAANTGATAACCATCTCCCAATAAATAA
 GTATTTTACTGTTTTTCTGAACAGTTTTGTAATAAAAAAAGCTATAAATATAGGATCCATGCCCC
 ACTCCAGGCTGCATCCATCCATCCCCGTCTCCAGGGGTACGCGGGCCAGAAAGGCAGCCCTTGGT
 TCTGCTGAGTGCCTGCTGCTGACCTTTTGGGGGCTAGGAGAGCCACCAGAGCAGCACTCTCCGG
 TACCTGGTGTCTCCACCTAGCTTCCCTGCAGCTGGGACTGCTGTTAAAGGGGGTCTGCAGGCTGG
 CTGAGGAGCTGGGCCACATCCACTCCAGGTACCGGGGAGCTACTGGAGGACTGTGCGGGGCTG
 CCTGGGCTGGCCCTCCGGCGGTGGGGCCCTGTTGGTGTGTGCTGCTCATCTATTTCTACTACTCCCTC
 CCBAATGCGGTGCGCCCGCCCTTCACCTTGGATGCTTGGCCCTCCTGGGGCTCTGCGAGGCACTGA
 ACATGCTCTGGGGCTCAAGGGCTGCGCCCGAGCTGAGATCTCTGCACTGTGTGAAAAAGGGAA
 TTTCAACGTGGCCCATGGGCTGGCAGCTCATATTACATCGGATATCTCGGGCTGATCCTGCCA
 GAGCTCCAGGCCCCGATTCGAACCTTACAATCAGCAATTACAACAACCTGCTACGGGTGCACTGA
 GGCAGCGGCTGTATATTCTCTCCCATTTGGAATGTGGGGTGGCTGATAACCTGAGTATGGCTGA
 CCCCAGCATTCGCTTCTCTGATAACTGCCCCAGCAGACCGGTGACCGTGCTGSCATCAAGGAT
 GGGGTTTACAGCAACAGCATCTATEAGCTTCTGGAGAACGGGAGCGGGCGGGCACCTGTGTCC
 TGGAGTACGGCCACCCCTTGCAGACTTTGTTTTGCCATGTACAAATACAGTCAAGCTGGCTTTAG
 CCGGCGAGGATAGGCTTGAAGAGGCCAAACTCTTGTGCGGACACTTGAGGACATCCTGGCAGAT
 GCCCCTGAGTCTCAGAACAACTGCGCGCTCATTTGCTTACCAGGAACCTGCGAGATGACAGCAGCT
 TCTCGCTGTCCAGGAGGTTCTCCCGCACCTGCGGCAGGAGGAAAAAGGAAGAGGTTACTGTGGG
 CAGCTTGAAGACCTCAGCGGTGCCCCGTACCTCCAGGATGTCCCAAGAGCGCTGAGCTCCTCATC
 AGTGGATGGAAGAAGCCCCCTCCCTCTCCGACCGATTTCTCTGGCGGTGGGCTGAACGACATCT

TCGAAGCC CAGAAAATCGAATGCGATGGAAGG CAGCCTTGGAAAGT GCTGTTCCAGGGCC CACACCA
 CGATCATCACCATTACCAATTAATGAGCGGGCCGCACTGAGGACCACCACCACCACCACCTAACCT
 AGGTAGCTGAGCCCATGCAAGCTGATCCGGTTATTAGTACATTTATTAAAGGCTAGATTCTGT
 GCGTTGTTGATTTTCAGACAAATTTGTTGACGATTTTAATAATTCATTAAATTTATAATCTTTA
 GGTGCTATGTTAGAGCGAAAATCAAAATGATTTTCAGCGTCTTTATATCTGAATTTAAATATTA
 AATCCTCAATAGATTTGTAAAATAGGTTTCGATTAGTTTCAAACAAGGCTTGTFTTCCGAACC
 GATGCGCTCGACTATCTAATGGATTTTCGCTCAAGCCCAAAACTTGCCAAATCTTGTAGCAGC
 AATCTAGCTTTGTGGATATTCGTTTGTGTTTGTGTTTGTAAATAAAGGTTCCAGCTCGTTCAAAA
 TATTATGCGCTTTTGTATTTCTTTTCATCACTGTGCTAGTGTACAATTGACTCCAGCTAAACAC
 GTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGCGTCTTAGCTTTATTAGGCGGATTATCGTGG
 TCGTCCCAACCTCTGCTGCTTAGAASTTGCTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACAGGACCC
 TATTAAATGTTGTCGGCTAACAGCTCCGCGATCGAATTTGTAGTTGAGCTTTTGTGAATTTATTC
 TGATTGGGCGCTTTTGGGGCGCTTTCAATCTAACTGTGCGCGATTTTAAATTCAGACAAACAG
 TTAGAAAAGCGATGCTGACAGCGGCTGCTAACATTTCAAGACGGCAATCTAGTAATGCGCGCGCTG
 GTGGAGCTGATGATAAATCTACCATCGCTGGAGCGCGAGCGGGGCTGCGCGCGAGGCGGAGG
 CGGAGGTGCTGCGGCTGATGCAGAGCGGCTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAGGCAACAGCTC
 GGCACCTCAACTATTGTACTGCTTTGCGCGCGCTTTTGTGTTTGACCGCTCTGAGACCACTGC
 GATTTTGTGCTTTCTAATAGCTTCCAACAATTTGTTGCTGTCTCTCTAAAGGTTGAGCGGCTTG
 AGGTTCCGTCGCAATTTGCTGAGCGCGCGGCAATTCAGACATCATGCTGCTGCTGCTGCTGGA
 GCGCTGGAATGTTAGGCAACGAGAGAGGCTGCTGCGCGCGCTGCGCGCGCTGCTGCTGCTGCTG
 GTTTAGTTTGTGCGCGCAGGATTTGCGGCAACGCGCGCGCGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
 TCGTCTGCTTCCAGGCAAGCGCTTGGGCTGCTGCGCAATTCATATTATAATTCGAATACAAATCG
 TAAAAATCTGCTATAAGCATTTGTAATTTGCTATCGTTTACCGTGCGGATATTTAACAAACCGCT
 CAATGTAAGCAATTTGATTGTAAGAGGATTTGTCTCAAGCTGGGATCGATCCCGCAGCGCGGATAA
 CAAGCTTTTTCATTTTACTACAGCATTTGTAGTGGCGAGACACTTGGCTGTGCTGAGGTTTAA
 AGGCTTCTGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGCTCGTTCGCTGCGGCTGCGGCTGCTGCTGCTGCTG
 CTCAAGGCGGTAATACGTTATCCACAGAATCAAGGCGATAACGCAAGCAAGGAGCATGTGAGCA
 AAAGGCTAGTAAAGCTCCAGGAAACCTAAAAAGGCTCGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
 GCGCGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
 ATAAAGATACAGGCGCTTTCCCGCTGGAAGCTCCCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
 CTTACCGGATACTGCTGCTGCTTTCTCCCTTCCGGAAGCTGCTGCTGCTTCTGCTGCTGCTGCTGCTG
 GTAGGATCTGAGTTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
 TCAGCGCGACCGCTGCTGCTTATCCGCTAACTATCGTCTTGAAGTCCAACCGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
 TTATGCGCACTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
 CAGAGTTCTTGAAGTGGTGGCTTAACTACGGCTACACTAGAAAGGACAGTATTTGCTATCTGCTGCTG
 TCTGCTGAAGCGCTTACCTTCCGAAAAGAGCTTGGTACCTCTTCATCCGCGAAACAAACCGCTGCTG
 GCTGCTAGCGGCTGCTTTTTTTTGTGTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAGGATCTCAAG

AAGATCCTTTGATCTTTTCTACGGGCTCTGACGGCTCAGTGGAAACGAAACTCACGTTAAGGGAT
 TTTGGTCATGAGATTATCAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAAAAATGAAGTETT
 AAATCAATCTAAAGTATATATGAGTAAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGG
 CACCTATCTCAAGCGATCTGTCTATTTCGTTTCATCCATAGTTTGCCTGACTCCCGGTGGTGTAGAT
 AACTACGATACGGGAGGGCTTACCACTCTGGGCCCCAGTCTCTSCAATGATACCCGCGAGACCCACGC
 TCACCGGCTCCAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGCGCCGAGCCGAGAACTGCTC
 CTGCAACTTTATCTGGCTCCATCCAGTCTATTAAATTGTTGGCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTC
 GGCAGTTAATAAGTTTGGCGAAGCTTGGTGGCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGGCTCGTCC
 TTTGGTATGGCTTCATTGAGCTCCGGTTCCCAAGCATCAAGGCGAGTTACATGATCCGCCATGCT
 TGTGCAAAAAAGCGGTTAGCTCTCTGGTCTCCGATCCTTGTGAGAAGTAAGTTGGCCCCAGT
 GTTATCACTCATGCTTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTGATGCCATCCGTAAGATGC
 TTTTCTGTGACTGGTGAAGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAAATAGTGATGCGGGCGACCGAGTT
 GCTCTTGGCCCCGGCTCAATACGGGATAATACCGGGCCACATAGCAGAACTTTAAAGTCTCTCAT
 CATTGCAAAAGCTTTCTTGGGGCCGAAAGCTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCC
 ATGTAAGCCACTGCTGACCCCACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTCCACCAGCGTTTCTGGGT
 GAGCAAAACAGCGAAGGCAAAATGCCGCAAAAAAGCGAATAAGGGCGACACCGGAATGTTGAAT
 ACTCATACTCTTCTTTTCAATATTATTGAAGCAATTTATCAGGCTTATTGTCTCATGAGCGGA
 TACATATTTCAATGTATTTAGAAAAATAAACAAATAGGGCTTCCGCGCACATTTCCCGAAAAAG
 TGGCACCTGAGCGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGGCGGCTGTGGTGGTTAAGCGGAGCGT
 GACCGCTACACTTGGCAGCCCCCTAGCGCCCCCTCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTGGCC
 ACGTTGGCTGGCTTTTCCCGCTCAAGCTCTAANTCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTG
 CTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCCGCTAGTGGGGCATCGCC
 CTGATAGACGGTTTTTGGCCCTTTGACGTTGCACTCCAGCTTCTTTAATACTGGACTCTTGTTTC
 CAAACTGCAGCAACACTCAACCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGCATTTTGGCGA
 TTTGGGCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTACAAAAATTTAAAGCGAATTTTAACAAAAAT
 ATTAACGTTTACAATTTCCCATTTGGCCATTCAAGCTCGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTG
 CGGGGCTCTTTCGCTATTACGCCA (SEQ ID NO:4).

- 5 Конкретні сполуки за винаходом оцінювали в аналізі *in vitro* зв'язування WT STING, як описано вище. У представленій нижче таблиці наведені біологічні дані для цих сполук у вигляді значень EC_{50} .

Таблиця 7

Фільтраційне зв'язування [³H]-cGAMP для WT STING

Сполука	EC ₅₀ (нМ)	Сполука	EC ₅₀ (нМ)	Сполука	EC ₅₀ (нМ)
Приклад 1	5172	Приклад 18	21 % Inh @ 20 мкМ	Приклад 32	17030
Приклад 2	11210	Приклад 19	30 % Inh @ 20 мкМ	Приклад 33	30 % Inh @ 20 мкМ
Приклад 3	41 % Inh @ 20 мкМ	Приклад 20	33 % Inh @ 20 мкМ	Приклад 34	18 % Inh @ 20 мкМ
Приклад 4	1145	Приклад 21	14290	Приклад 35	7671
Приклад 7	20 % Inh @ 20 мкМ	Приклад 22	17100	Приклад 36	9 % Inh @ 20 мкМ
Приклад 8	15520	Приклад 23	37 % Inh @ 20 мкМ	Приклад 41	14690
Приклад 9	10890	Приклад 24	8540	Приклад 4 3	4108
Приклад 10	31 % Inh @ 20 мкМ	Приклад 25	8644	Приклад 4 6	24 % Inh @ 20 мкМ
Приклад 11	3873	Приклад 2 6	2081	Приклад 4 8	23 % Inh @ 20 мкМ
Приклад 13	2081	Приклад 27	19 % Inh @ 20 мкМ	Приклад 50	2144
Приклад 14	8644	Приклад 28	9259	Приклад 51	3 % Inh @ 20 мкМ
Приклад 15	894	Приклад 2 9	16 % Inh @ 20 мкМ	Приклад 52	101 % Inh @ 20 мкМ
Приклад 16	2480	Приклад 30	18670	Приклад 53	7 % Inh @ 20 мкМ
Приклад 17	14750	Приклад 31	10 % Inh @ 20 мкМ		

Приклад 57: секреція IFN-β у культурі клітин THP1 (5 год.)

Здатність сполук стимулювати секрецію інтерферону-бета в клітинах THP1 вимірювали за допомогою набору IFN-β AlphaLISA людини (Perkin Elmer, кат. № AL265F). Базова методика виглядає наступним чином.

Акустичний диспенсер Labcyte Echo 550 використовували для перенесення 120 нл сполуки, розчиненої в ДМСО, у ямки порожнього стерильного 384-ямкового мікропланшета (Corning, кат. № 3712). Клітини THP1 (American Type Culture Collection, кат. № TIB202), попередньо заморожені у відновному середовищі (Life Technologies, № 12648-010), розморожували і відразу розбавляли в 10 разів в аналітичному середовищі при 37 °C (RPMI 1640+L-глутамін & фенол-червоний, Life Technologies, кат. № 11875-085, 0,5 % інактивована нагріванням фетальна бичача сироватка, Sigma Aldrich, кат. № F4135; 1 мМ піруват натрію, Life Technologies, кат. № 11360-070; їх неосновних амінокислот, Life Technologies, кат. № 11140-050). Життєздатність і кількість клітин визначали за допомогою лічильника клітин Beckman Coulter V-Cell XR. Суспензію клітин центрифугували при 200×g протягом 5 хв. при КТ. Клітини ресуспендували до густини 0,8×10⁶/мл в аналітичному середовищі при 37 °C. Потім рідини переносили за допомогою електронної багатоканальної піпетки Matrix або автоматизованої платформи для обробки рідин Agilent Bravo.

Аналіз починали шляхом розподілу 40 мкл попередньо приготовленої клітинної суспензії в ямки планшета, що містять сполуки. Через 5 годин інкубації при 37 °C у зволоженій атмосфері з 5 % CO₂ планшет з клітинами і сполуками центрифугували при 200×g протягом 5 хв. при КТ. З кожної ямки по 5 мкл супернатанту переносили у відповідні ямки білого 384-ямкового планшета (Perkin Elmer, кат. № 6005620). До цих ямок, що містять супернатант, додавали 10 мкл 5х гранул акцептора анти-аналіту (50 мкг/мл AlphaLISA HiBlock Buffer), і інкубували протягом 30 хв. при КТ при струшуванні на орбітальному настільному шейкері. У кожну ямку додавали по 10 мкл 5х анти-аналіту для біотинільованого антитіла (5 нМ у буфері AlphaLISA HiBlock) і інкубували на орбітальному настільному шейкері протягом 60 хв. при КТ або протягом ночі при 4 °C. У кожну ямку додавали по 25 мкл 2х мікросфер SA-Donor (80 мкг/мл у буфері AlphaLISA HiBlock) і

інкубували протягом 30-45 хв. при КТ у темряві при струшуванні на орбітальному настільному шейкері. Потім планшет зчитували на Perkin Elmer Envision ($\lambda_{\text{ex}}=680$ нм, $\lambda_{\text{em}}=570$ нм). Виражений у відсотках ефект сигналу AlphaLISA для кожної концентрації сполуки розраховували, виходячи з 30 мкМ cGAMP позитивних контролів і 0,3 % ДМСО негативних контролів. Графік залежності вираженого у відсотках ефекту від $\log$ концентрації сполук апроксимували за допомогою 4-параметричного рівняння "доза - відповідь" для обчислення значень EC_{50} . Тестовані сполуки оцінювали для концентрацій 30000, 10000, 3333, 1111, 370,4, 123,4, 41,2, 13,7, 4,6 і 1,5 нМ з 0,3 % залишковим ДМСО. Контрольну сполуку, cGAMP, оцінювали для концентрацій 100000, 33333, 11111, 3704, 1235, 412, 137, 46 і 15 нМ з 0,3 % залишковим ДМСО.

Сполуки за даним винаходом оцінювали відносно секреції IFN- β у культурі клітин THP1, як описано вище. У наведеній нижче таблиці представлені біологічні дані для цих сполук у вигляді відсотка активації відносно 2'3'-cGAMP з концентрацією 30 мкМ.

Таблиця 8

Секреція IFN- β у культурі клітин THP1 (5 год.)

Сполука	% ефекту при 30 мкМ відносно 2'3'-cGAMP	Сполука	% ефекту при 30 мкМ відносно 2'3'-cGAMP	Сполука	% ефекту при 30 мкМ відносно 2'3'-cGAMP
Приклад 1	144	Приклад 19	153	Приклад 37	42
Приклад 2	149	Приклад 20	47	Приклад 38	154
Приклад 3	59	Приклад 21	162	Приклад 39	193
Приклад 4	34	Приклад 22	43	Приклад 40	93
Приклад 5	77	Приклад 23	191	Приклад 41	312
Приклад 6	130	Приклад 24	214	Приклад 42	6
Приклад 7	290	Приклад 25	394	Приклад 43	56
Приклад 8	260	Приклад 26	228	Приклад 44	20
Приклад 9	298	Приклад 27	14	Приклад 45	104
Приклад 10	182	Приклад 28	86	Приклад 46	205
Приклад 11	132	Приклад 29	9	Приклад 47	90
Приклад 12	16	Приклад 30	15	Приклад 48	71
Приклад 13	228	Приклад 31	24	Приклад 49	111
Приклад 14	394	Приклад 32	24	Приклад 50	115
Приклад 15	115	Приклад 33	25	Приклад 51	31
Приклад 16	129	Приклад 34	34	Приклад 52	142
Приклад 17	21	Приклад 35	57	Приклад 53	182
Приклад 18	273	Приклад 36	11	Приклад 54	66

Слід мати на увазі, що різні описані вище і інші ознаки і функції, або їх альтернативи, можуть бути при бажанні об'єднані в множині інших систем або застосувань. Також слід мати на увазі, що різні непередбачені на даний час або непередбачувані альтернативи, модифікації, зміни або поліпшення в них згодом можуть бути зроблені фахівцями і також повинні охоплюватися наведеною нижче формулою винаходу.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> MERCK SHARP & DOHME CORP.

Altman, Michael D.

Cash, Brandon D.

Chang, Wonsuk

Cumming, Jared N.

Haidle, Andrew M.

Henderson, Timothy J.

Jewell, James P.

Larsen, Matthew A.

Liang, Rui

Lim, Jongwon

Lu, Min

Otte, Ryan D.

Siu, Tony
Trotter, Benjamin Wesley
Tyagarajan, Sriram

5 <120> СПОЛУКИ БЕНЗО[b]ТІОФЕНУ ЯК АГОНІСТИ STING

<130> 24170

<150> 62/404,062

10 <151> 2016-10-04

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

15

<210> 1

<211> 414

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 1

Met Pro His Ser Ser Leu His Pro Ser Ile Pro Cys Pro Arg Gly His
1 5 10 15

Gly Ala Gln Lys Ala Ala Leu Val Leu Leu Ser Ala Cys Leu Val Thr
20 25 30

Leu Trp Gly Leu Gly Glu Pro Pro Gln His Thr Leu Arg Tyr Leu Val
35 40 45

Leu His Leu Ala Ser Leu Gln Leu Gly Leu Leu Leu Asn Gly Val Cys
50 55 60

Ser Leu Ala Gln Gln Leu His His Ile His Ser Arg Tyr Arg Gly Ser
65 70 75 80

Tyr Trp Arg Thr Val Arg Ala Cys Leu Gly Cys Pro Leu Arg Arg Gly
85 90 95

Ala Leu Leu Leu Leu Ser Ile Tyr Phe Tyr Tyr Ser Leu Pro Asn Ala

100	105	110
Val Gly Pro Pro Phe Thr Trp Met Leu Ala Leu Leu Gly Leu Ser Gln		
115	120	125
Ala Leu Asn Ile Leu Leu Gly Leu Lys Gly Leu Ala Pro Ala Glu Ile		
130	135	140
Ser Ala Val Cys Glu Lys Gly Asn Phe Asn Val Ala His Gly Leu Ala		
145	150	155
160		
Trp Ser Tyr Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile Leu Pro Glu Leu Gln		
165	170	175
Ala Arg Ile Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn Asn Leu Leu Arg Gly		
180	185	190
Ala Val Ser Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro Leu Asp Cys Gly Val		
195	200	205
Pro Asp Asn Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile Arg Phe Leu Asp Lys		
210	215	220
Leu Pro Glu Glu Thr Ala Asp Arg Ala Gly Ile Lys Asp Arg Val Tyr		
225	230	235
240		
Ser Asn Ser Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly Gln Arg Ala Gly Thr		
245	250	255
Cys Val Leu Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr Leu Phe Ala Met Ser		
260	265	270
Gln Tyr Ser Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp Arg Leu Glu Glu Ala		
275	280	285

Lys Leu Phe Cys Gln Thr Leu Glu Asp Ile Leu Ala Asp Ala Pro Glu
290 295 300

Ser Gln Asn Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln Glu Pro Ala Asp Asp
305 310 315 320

Ser Ser Phe Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg His Leu Arg Gln Glu
325 330 335

Glu Lys Glu Glu Val Thr Val Gly Ser Leu Lys Thr Ser Ala Val Pro
340 345 350

Ser Thr Ser Thr Met Ser Gln Glu Pro Glu Leu Leu Ile Ser Gly Met
355 360 365

Glu Lys Pro Leu Pro Leu Arg Thr Asp Phe Ser Gly Gly Gly Leu Asn
370 375 380

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser Leu Glu
385 390 395 400

Val Leu Phe Gln Gly Pro His His His His His His His His
405 410

<210> 2

5 <211> 6482

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

10

```

ggacgggctc gggccactat taatgaaatt aaaaattcca acrttaaaa adgagcgaag      60
agaaacattt gtargaaaga atpugcagaa ggaagpaaa argtctoga gatctgaac      120
aacaagatta atatgcctcc gtgtataaaa aaaaatttga acgatttga aaaaaaacat      180
gtacgcgcgc gccgtatgta caggaagagg ttatatactaa actgttacat tgcnaacgtg      240
gtttcgtgtg ccaagugtga aaacgaatgt taactaagg ctatgacgc tttctaacac      300
cacgaactca agtgtgtggg tgaagtcatg caicttttaa taaatcccc agaigtgat      360
aaaccaccaa actgcacaaa aatgaaaact gtgcacagc tccgtccgt tgcctgcac      420

```

tgcacggggtc	hcaatcctat	ttgtaatttat	tgaataataa	aaccaattata	aattgctaaat	480
ttgttttttta	ttaacgatac	aaaccaaacg	caacaagaac	atttgttagta	ttatctataa	540
ttgaaaacgc	gtagttataa	tgcgtcgggt	ataatthaaa	atcaattttca	aaugattcaac	600
agtaatttg	cgcaatata	attttatttt	caatataact	agacgccttg	tggctcttc	660
cttcgttatto	ctctcttttt	tcatttttct	cttctataaa	attacatag	ttatctatcgt	720
atccatataat	gratctatcg	tatagagtaa	atttttttgt	gtcataaata	tatatgtctt	780
tittaaatggg	gigtatagta	cagctgcgca	tagtttttct	gttaatttaca	acagtggtat	840
ttctctgtag	ttcttcggag	tgcgttgcct	taattattaa	abttatataa	tcaatgaatt	900
tgggatcctc	ggtttttgtc	aatatgttgc	cggcaatagta	cgcagcttct	tctagttcaa	960
ctaacctatt	tttcagcagc	acgggattaa	caaaacttcc	caaaatgttg	taagaacagt	1020
caaacaaaaa	cagttcacct	cccttttcta	tactattgtc	tgcagagcag	tgtttgtttg	1080
caaaaatcac	agcaattgta	atgagacgca	caaaactata	tcacaaactg	gaattgtcta	1140
caaatatata	gttctcgatc	agatctgata	atggagataa	ttaaaatgat	acccatctcg	1200
caaaataata	agtattttac	tgttttggta	acagttttgt	aaataaaaaa	cttatataata	1260
taggatctat	gccccactac	agcctgcata	catccatccc	gtgtcccagg	ggttcggggg	1320
cccagaaggg	agccttggtt	cgcctgagtg	cctgccttgt	gaccttttgg	ggctaggag	1380
agccaccaga	gcacactctc	cggtaacctg	tgcctccact	agcctccctg	cagctgggac	1440
tgtgtttaaa	cggggctctg	agcctggctg	aggagctgca	ccacatccac	tccaggtacc	1500
ggggcagcta	ctcagaggct	gtgcgggctc	gcctgggctg	ccctctccgc	gttgggggoc	1560
tgtgtgtgt	gtccactat	ttcaactact	ccctcccaaa	tggggtcggc	ccgcctttca	1620
cttggatgt	tgccttctg	ggcctctcgc	aggcaattga	catctctctg	gccttcagg	1680
gcctggcccc	agctgagatc	tctgcagtgt	gtgaaaaagg	gaatttcaac	gtggcccttg	1740
gcctggcatt	gtcatattac	atcggatata	tgcggctgat	ctgcctagag	ctccaggccc	1800
ggattcgaac	ttcaactcag	cattcaacaa	acctcctaac	gggtgcagtg	agccaggggc	1860
tgtatattct	cccccattg	gactgtgggg	tgcctgataa	cctgagtatg	gctgaccca	1920
acatttcggt	cttggataaa	ctgcctcagc	agacgtctga	cagtcctggc	atcaaggatc	1980
gggtttacag	caacagatc	tatgagctc	tggagaacgg	gcagcggggc	ggacacttgg	2040
tcttgagtag	cgtccacccc	ttgcagattt	tgtttgcaat	gtcacactac	agtcaggctg	2100
gctttagccg	ggaggatagg	cttgagcagg	ccaaactctt	ctgcacagaa	cttgaggaca	2160

tccctggcaga tgcacctgag tctcagaaca acctgcgcct cactgacctac caggaacctg 2220
 cagatgcacg cagcttctcg ctgtccacgg aggttcttcg gcaactgcgg caggagggaaa 2280
 aggaagaggt tactgtgggc agcttgaaga cctcagcggt gccacgtacc tccaagatgt 2340
 cccagagagc tgaactcttc atcagtgga tggaaaagcc cctccctctc cgcacggalt 2400
 tctctggcgg tggcctgaac gacatcttcg aagccacaga aatcgaatgg catgaaggca 2460
 gcttgggaat gctgttccag ggcctcacc accatctaca ccataccat taatgagcgg 2520
 ccgcactoga gccaccacc caccaccact acctagggtc gctgagcgca tgaagctga 2580
 cccgggttat tagtacaatt attaagcgct agattctgt cgtgtttgat ttacagacaa 2640
 ttgttgtacg taatttaata attcaattaa tctataact ctagggttgt atgtacagac 2700
 gaaaatcaca agattttcag cgtctttara tctgaattta aatactaaat cctcaataga 2760
 tttgtaaat aggtttcagc tagtttcaca caaggggtgt ctttcagacc cgttggctcg 2820
 actatctaat ggaatttcgc tcaacgcacc aaactctgc aaatctgtg gcagcaatc 2880
 agctttctcg atattcggt gtgttttgt ttgtatata ggttcgacgt cgttcaaaat 2940
 attatgcgct ttggtatttc ttctatcact gtggttctg tacaattgac tgcagctaaa 3000
 nacgttaaat agagcttggc catatttaac atcggcgctg ctactttat taggcagatt 3060

 afctgtctcg tcccaacct cgtcgttaca agttgccttc gaagacgatt ttgcacatgc 3120
 caaacagcgc ctactaatg tctcggctaa cacttccgg accaaatttg tagttgagct 3180
 ttctgggaat acttccgatt gccggcgctt cggggcggtt ttcaatctaa cgttgcacga 3240
 tcttaattca gcaacacgt tggaaaagga tgttgcaggg agtggtaata ttccagacgg 3300
 caaatctact aatggcgggc gtgttgaggc tgaigatata tctaccatcg gggaggggc 3360
 agggcgggct gggcgggag ggggggggg aggttgctgc ggtgatgcg accgcggttt 3420
 aggtcaaaat gttctttag gcaacacagt cggcacctca actattgtac tggtttcggg 3480
 cggcgltttt ggtttgacg gtctgagcc agtgcgatt ttttcgttc taatagcttc 3540
 caaaaattgt tgtctgtcgt cttaaagggt agcggttga ggttccgtcg gcatttggtg 3600
 agcggggggc aartcagaca tctgtgttg tgggtgtgtt ggaggcgctg gaatgttagg 3660
 caccggagaa ggtgttggtc ggggtgcgc cggataaatt tcttctggtt tagtttcttc 3720
 gcgcacgatt gtgggcacc ggcaggggc cgttggtgc acaacggaa gtcgtctgtc 3780
 tggaggcagc gcttgggggt gtggcaattc aataattata ttggaataca aatcgtaaaa 3840
 atctgcatata agcattgtta ttctgtatc gtttaccgtg ccgatattta acaaccgttc 3900
 aatgttaagca attgtattgt aaagagattt tctaaagtc ggaacgatt ccacggcgca 3960
 taacaagcct ttctatcttt acacacgaat tghagtggcg agacacttc cgtcgtcga 4020

gggtttaaacg atttcctcgt cactgactcg ctgcgcctcgg tegtccggct cgggcgagcg 4080
 gtatcagctc actcaaaaggc ggtaatccg ttatccacag aatcagggga taacgcaggc 4140
 aagaacatgt gagcaaaagg ccagcaaaag gcnaggaaac gtaaaaaggc cgtgttgctg 4200
 cgttttttc ataggctccg ccccccagc ggcctccaca aaatccgacg ctcaagtcag 4260
 aggtggcgaa acccgacagg actataaaga taccaggcgt ttcccctcgg aagctccctc 4320
 ggggcctcc cgtttccgac ctgcgcgtt accggatacc tgcgcgcctt tctcccttcg 4380
 ggaagcgtgg cgttttccca tagctccacg tctaggtatc taagttcggg gtaggctgtc 4440
 cgtccaaagc tgggtgtgtg gacgaaccc ccgttccagc cagaccgctg cgccttatcc 4500
 ggttaactac gcttgagtc caaccggta agaacgagc tatgcgcact ggcagcagcc 4560
 actggaaca ggattagcag acgaggtat gtaggcggcg ctacagagtt ctggaagtgg 4620
 tggcctaact accgctacac tagaaggaca gtatttggtc tctggtctct gctgaagcua 4680
 gtacccctcg gaasagagt tggtagctct tgatccggca acaaaaccac cgtcgttagc 4740
 ggggtttct tgtttgcaa gcagagatc acggcagaa aaaaaggac tcaggaagat 4800
 ccrtgacct tttctcggg gctgcacgt cgtggaagc aaaaotcag ctaagggatt 4860
 tgggtcatga gattatcaaa aaggatctt acctagatcc tttaaatc aaatgaagt 4920
 ctcaaatcaa tctaaagtat atatgagaa atttggtctg acagttacca acgcttaac 4980
 agtgaggcac ctatccagc gatctgtct tttcgttcat ccataagttg ctgactccgc 5040
 gtggtgtaga taactacgt accggagggc ttaactctg gccccagtgc tgcgaagata 5100
 ccgagagac ccagctccac ggtccagat ttatcagcaa taaccacgac agccggaagg 5160
 gccgagcgua gaagtggtc tgcacctta tccgcctcca tccagtttat taattgttc 5220
 cgggaagcta gactaagtag ccgcacggt aatagtttgc gcaacgttgt tgcattgct 5280
 accggcctcg tgggtgcacg ctgctggtt ggtatggctt ctttcagctc cggctccca 5340
 cgacaaaggc gagttacatg atcccccagc ttgtgcaaa aagcgggttag ctccctcgg 5400
 cctccgctcg ttgtcagaa taagtggtc gactgttat cactcatggt tatggcagca 5460
 ctgcataatt ctcttactgt catgccatc gtaagatgct ttctctgac tggtagtac 5520
 tcaaccaagt cttctgaga atagtgtatc cgggcaccca gttgctcttg cccggcgta 5580
 atacgggata ataccgccc acatagcaga actttaaaag tgcctcatcat tggaaaaagt 5640
 ccttcgggac gaaaactctc aaggtctta ccgtgttga gatccagttc gatgtaaccc 5700
 actggtgcac ccaactgac ttcagcatc tttaacttca ccagcgttc tgggtgagca 5760

```

aaacacagga ggcacaaatgc cgcacaaaaag ggacacagggg cgcacacggaa atggtgaata 5820
ctcactactct tcttttttca atattattga agcatattatc aggtttattg tctcatgagc 5840
ggatcacatct ctgaatgtat ttapaaaaat aaacaaatag gggttccgag cacacttccc 5860
cgaacagttc caactgacgc gccctgttagc ggccgattaa gggggggggg tgtggtggtt 5880
acgcgcagagc tgaacgctac acttgccagc gccctagagc cggctctttt cgtttcttct 5900
ccttcctttt tagccacgtt cgcgggcttt ccccgtaag ctctaatag ggggtctcct 5920
ttagggttcc gacttagtgc tttaaggcac ctgcacccca aaaaacttga ttagggtgat 5940
ggttaacgta gtgggccctc gccctgatac aggttttttc gccctttgaa gttggagttc 5960
acgttcttta atagtggact ctgtttccaa actggaacaa cactcaacc tatctcggtc 5980
tattcttttg atttaaaagc gatttgcgc atttcggct attggttaaa aaatgagctg 6000
atttaacaaa attttaagc gaatttaac aaatatata cgtttacaat ttcctatctg 6020
cctttcagggc tgcgcacctg ttgggaaggg ccatcggtgc ggcctctctt gctattacgc 6040
ca 6060

```

<210> 3

5 <211> 414

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

10

```

Met Pro His Ser Ser Leu His Pro Ser Ile Pro Cys Pro Arg Gly His
1          5          10          15

```

```

Gly Ala Gln Lys Ala Ala Leu Val Leu Leu Ser Ala Cys Leu Val Thr
20          25          30

```

```

Leu Trp Gly Leu Gly Gln Pro Pro Gln His Thr Leu Arg Tyr Leu Val
35          40          45

```

```

Leu His Leu Ala Ser Leu Gln Leu Gly Leu Leu Leu Asn Gly Val Cys
50          55          60

```

Ser Leu Ala Glu Glu Leu Arg His Ile His Ser Arg Tyr Arg Gly Ser
65 70 75 80

Tyr Trp Arg Thr Val Arg Ala Cys Leu Gly Cys Pro Leu Arg Arg Gly
85 90 95

Ala Leu Leu Leu Leu Ser Ile Tyr Phe Tyr Tyr Ser Leu Pro Asn Ala
100 105 110

Val Gly Pro Pro Phe Thr Trp Met Leu Ala Leu Leu Gly Leu Ser Gln
115 120 125

Ala Leu Asn Ile Leu Leu Gly Leu Lys Gly Leu Ala Pro Ala Glu Ile
130 135 140

Ser Ala Val Cys Glu Lys Gly Asn Phe Asn Val Ala His Gly Leu Ala
145 150 155 160

Trp Ser Tyr Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile Leu Pro Glu Leu Glu
165 170 175

Ala Arg Ile Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn Asn Leu Leu Arg Gly
180 185 190

Ala Val Ser Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro Leu Asp Cys Gly Val
195 200 205

Pro Asp Asn Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile Arg Phe Leu Asp Lys
210 215 220

Leu Pro Gln Gln Thr Gly Asp Arg Ala Gly Ile Lys Asp Arg Val Tyr
225 230 235 240

Ser Asn Ser Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly Gln Arg Ala Gly Thr

	245		250		255
Cys Val Leu Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr Leu Phe Ala Met Ser					
	260		265		270
Gln Tyr Ser Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp Arg Leu Gln Gln Ala					
	275		280		285
Lys Leu Phe Cys Arg Thr Leu Glu Asp Ile Leu Ala Asp Ala Pro Glu					
	290		295		300
Ser Gln Asn Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln Gln Pro Ala Asp Asp					
	305		310		315
Ser Ser Phe Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg His Leu Arg Gln Glu					
	325		330		335
Glu Lys Glu Glu Val Thr Val Gly Ser Leu Lys Thr Ser Ala Val Pro					
	340		345		350
Ser Thr Ser Thr Met Ser Gln Glu Pro Glu Leu Leu Ile Ser Gly Met					
	355		360		365
Glu Lys Pro Leu Pro Leu Arg Thr Asp Phe Ser Gly Gly Gly Leu Asn					
	370		375		380
Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser Leu Glu					
	385		390		395
Val Leu Phe Gln Gly Pro His His His His His His His His					
	405		410		

5 <210> 4
 <211> 6482
 <212> DNA
 <213> HOMO SAPIENS

10 <400> 4

ggaacggctc cgcacactat taargaaatr aaaaartcca aruttasaaa aggcagcaag 60
 agaaacattt gtatgaaga atgcgtagaa ggaagaaaa atgtcgtoga catgctgaac 120
 aacaagatta atatgcctcc gtgtatwaa aaaaatattg acgakttga agaaaaaat 180
 gtacccggcg ggggtatgta caggagaggg tttatactaa actgttadac tgcaaaagtg 240
 gtttcgtgtg acaagtgtga aaacogatgt ttaatcaagg ctctgacgaa tttctacaac 300
 caagactcca agtgtgtggg tgaagtcatg catcttttaa tcaaatccca agatgtgtat 360
 aaatcaccaa acgcccacaa aatgaaaact gtgcacagc tohgtccgtt tgttggcaac 420
 tgaaggggtc tcaactctat ttgtaattat tgaataata acaattata aatgtcaat 480
 ttgtttttta taaagatac aaaccaaag caacaagac atctgtagta tpatctata 540
 ttgaaaagc gtgattata togtgaggt aatatttaa atcatttca aatgattcac 600
 agttaattg agacaataa atttatttt caataaact agacgcttg tctgttctt 660
 ctlogtattc ctctctttt tcaattttt ctcatasaa attagcatag ttattacgt 720
 atccatata gtatcatcg tatagagtaa aatttttgtt gtcaaaata tatarcttt 780
 ttttaaggg gtgtatagaa cggctggcca tagttttct gtaattaca acagtgcct 840
 ttctggtag ttctcggag tgggttgctt taattataa atttatata tcaatgaatt 900
 tgggatcgtc ggttttgtac aatattgtc cggcatagta cgcagcttct totagtcaa 960
 ctacccatt tttagcggc acggattaa catasccttc caaatgttg taagaacgt 1020
 taacaaaaa cagttcacct cctttttct tactattgtc tgcagacagt tgtttgtgt 1080
 taagaatagc agccattgta atgagacgca caaatataa tcaaaactg gaattgtata 1140
 tcaatataa gtgtctgac agatctgac atggagtaa ttaaatgat aacactctg 1200
 caataaata agtattttac tgttttgtta acagtttgt aataaaaaa cctataaata 1260
 taggatcaa gccacactcc agcctgcac catcacccc gtgtcccagg ggtcacggg 1320
 cccagaagga agccttggt atgctgagtg cctgcttggg gacacttgg gggctaggag 1380
 agcaccaga gccacactcc cyttacttg tgcacact agcctccctg cagatgggac 1440
 tgtgtttaa cggggtcgc agcctggcty agyagctgg ccacatccac tccaggtaac 1500
 ggggcagcta ctggaggact gtccgggctt gcchgggtg cccctccgc cgtggggccc 1560
 tgttgtctgt gtccatctat ttctactact cctcccaaa tggggtcggc cggacatca 1620
 ctggatgct tgcctctctg ggcctctgc aggcactga catctctctg ggcctcaagg 1680
 gctcggccc agctgagac tctgcagtg gtgaaaaag gaatttcaac gtggcccag 1740
 ggtggcatg gtcatattac atcgatata tgggctgat cctgcagag ctccaggccc 1800
 ggahtgaac ttcaatcag cttacacac acctgctac ggggtcagtg agcaggggc 1860

tctatattct cctccatttg gacttggggg tgcctgataa cctgaglatg gctgacccca 1920
 acattcgctt cctggataaa ctgcaccagc agacccggtga cgtgctgggc atcaaggatc 1980
 gggtttccag caaacagcctc tatgagcttc tggagacccg gcagccggcg ggcacctgtg 2040
 ccttgagagta cgcacccccc tgcagactt tgtttgcctat gtcacacatc agtcacagctg 2100
 gctttagccg ggaggatagg cttaggcagg ccaactctct ctgcccggca cttagaggac 2160
 tcttggcaga tgcacctgag tctcagaaca actgcgcctt ctttgccatc caggacccctg 2220
 cagatgacag cagcttctcg ctgtccacgg aggttctccg gcaactgcgg caggaggaaa 2280
 aggaagaggt tactgtgggc agcttgaga cctcagccgt gccagctac cccagatgt 2340
 cccagagacc tgagctcttc atcagggga tggaaaagcc cctccctctc cggcaggact 2400
 tctctggggg tggcctgacc gadaicttcg agccccgaa aatcgaatgg catgaaggca 2460
 gctggaggt gctgttcacg ggcacaccc accatcctcc ccatcaccat taatgagcgg 2520
 ccgactcga gaccccccac caccacact aactaggtta gctgagcga tgcagctga 2580
 tccgggtcct tagtacatt atcagcgct agactcttg cgttcttgat tccagacaa 2640
 ctgtgtacg cttttcata atccatcaa ttataactc ctagggttgt atgttagagc 2700
 gaaactcaa tgatttcag cgtctttaa ctgaattta aatattcaat cctcaataga 2760
 ttgtcaaat aggttcgat tagtttcaa caagggttgt tttctgaac cgttggttg 2820
 agtactaac ggttttgcg tcaacgcac caactctgc aatcttcta gcagcaact 2880
 agcttctcg atattcgtt ggtcttctt ttgaataaa ggttcgacgt cgttcaaat 2940
 attagcgtt ttgtatttc tttcactact gtcgttagtg tacaactga tgcagctaa 3000
 cagtttaat agagcttga catattaac atccggcgtg tttagcttat taggcgact 3060
 atcgtctcg tcccaacct cgtcgttaga agttccttc gaagacgatt ttgcatagc 3120
 caacggcgc ctatcaattg tctcggctaa caagtcgcg atcaatttg tagttgagct 3180
 ttttgaatt atttctgatt gggggcgtt ttgggcgggt ttcactcaa ctgpgccga 3240
 tttcaattca gacaacagc tagaaagcga tgggtcagga ggttgtaaca ttccagaagg 3300
 caactcact aatggccggg gtggtggggc tgatgataa tctaccatg gtggagggc 3360
 aggcggggc ggcggcggg ggcggggcg aggtggtgg ggtgatccg acggcgggtt 3420
 aggtcaaat gttcttttag gcaacacagt cggcaccca aatttctac tggtttcggg 3480
 cgcgttttt ggtttgacg gtctgagcg agtgcgatt tttcgtttc taatagcttc 3540
 caacatttc tgcctgtct caaaggtyc agcgggttg ggttccttc gcatcgagc 3600
 agcgggggg aattcagaca tcatggttg tgggtgtgt gggggcctg caatgttagg 3660

cagggagaga ggtgggtggg ggggtgcggc cgggtabaat tgttctgggt tagtttggtt 3720
 ggggacgatt gtgggacagg gggcaggggc cgttgggtgc acaacgggag gtctctgggt 3780
 tgggggcagc ggttgggggt gtggcaattc aatattatga tgggaataga aatcgtaaaa 3840
 atctgctata agcaattgtg tttogetatc gtttaccgtg cggatattta acaaccgctc 3900
 aatgtaagca attgtattgt aaagagattg tctcaagctc cggatcgatc cgcacgcccg 3960
 taacagagcc ttctattttt actacagcat tgtagtggcg agacacttcg ctgtcgtcga 4020
 ggtttaaaag ctccctcgtt cactgactcg cggggctcgg tggttcgggt ggggogagcg 4080
 gtatcagctc actcaaggc ggttaacagg ttatccacag aatcagggga taacytagga 4140
 aggaacatgt gaggaaaaag ccaggcaaaag gcccgggaac gtaaaaggc cgcgttgcgt 4200
 gggtttttcc atagggtcgg ccccccggac ggggaacaba aaatcgacg ctcaagtcag 4260
 aggtggggga accggacagg actataaaga taaccagggt ttcccctgg aagctcactc 4320
 gtgcgtcttc cgtttccgag cctgcgctt accggatacc tgtccgctt tccccttcg 4380
 gtaagcgttg cgttttctca tagctcacgc tgtaggcttc taagttcggg ttaggtcgtt 4440
 cgtccaagc tgggtgtgtg gcaggaaccc ccgttcagc ccgaacgctg cgccttacc 4500
 ggttaactat gtcttgagtc caaccgggtg agacaacgact tatcgcact ggcagcagcc 4560
 actgtaaca ggttagcag agcagggtat gtggccgtg ctacagagtt cttgaagtgg 4620
 tggactaact accgtacac tagaaggaca gtatttggta tctgcgctc gctgaaggca 4680
 gttaccttcg gaaaaagggt tggtagctct tgcacggca cccaaaccac cgtcggtagc 4740
 ggtgggtttt ttgtttgcaa gcgcagatt ccgcgcagaa aaaaaggatc tcaagagat 4800
 cctttgatct ttctacggg gtctgacgct cagtggaaag aaaactcaag ttaagggatt 4860
 ttggtcatga gattatcaa aggtatcttc acctagatcc tttsaatga aaagrgaagt 4920
 tttaaaccaa tataaagrat atatgagtaa acttgggtctg acagttacca atgcctaate 4980
 agtgaggcac ctatctcagc gatctgtcta ttctgtcat ccatagttgc ctgactcccc 5040
 gtctgttaga taactacgat accggagggg ttaccatctg gccccagtgc tgaatgata 5100
 ccggagagcc accgttaacc ggttcagat ttatcagca taacacagcc agcgggagg 5160
 ggcagagcca gaagtgttc tgcacttta tccgctcca tccagctat taatgttgc 5220
 cgggaagcta gagtaagtag ttgccaggt aatagtttgc gaaacgttg tgcatttgt 5280
 acagggacag tgggtgaacg ctctcgttt ggtatggctt cttcagctc cggttcccaa 5340
 cgtacagggc gaggtaacat atccccatg thgtgcaaaa aghggttag ctccctcgtt 5400
 gctccgacag tttgcagaag taagttggcc gcaagtgtat cactcatggt tatggagca 5460
 ctggaataat ctcttaaggt catgacatc gtaagatgct ttctgtagc cgttgagtc 5520

```

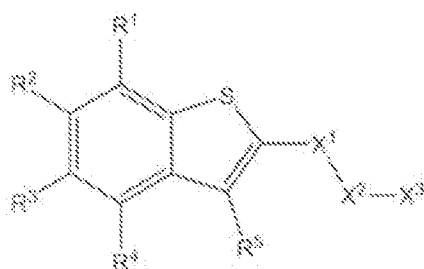
tcaccccaagt cattctgaga atagtgtatg eggcgacoga gttgctcttg cccggcgta 5580
atccgggata atccggcgcc acatagcaga acgttaaaag tgcctcatcat tggaaaaagt 5640
ctctgggggc gaaaactctc aaggatctta ccgctgctga gatccagttc gatgtaaccc 5700
actgtgacab ccacctgacg ttcagcactt ttactcttca ccagcgcttc tgggtgagca 5760
aaaacaggga ggcacaatgc cgcacaaaag ggaataaggg cgacacggga atgttgaata 5820
ctcatactct tcctttttca atattattga agcatttacc agggttattg tctcatgaga 5880
ggatcacata ttgaattgat ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacacttccc 5940
cgaaaagtgc cacttgacgc gccctgtagc ggcgatctaa ggccggcggg tgggttggtt 6000
aegcgacagc tgaacgtatc acttgccagc gccctagcgc ccgttccttt cgttttcttc 6060
cttctcttct tgcctacgtt cgcgggcttc ccgcgtccag ctctaaatcg ggggtctccf 6120
ttagggttcc gatttagtgc tttaaggcac ctcgacccca aaaaacttga ttagggtgat 6180
ggttacgcta gtgggcacac gccctgacag aaggttttcc gccctttgac gtgggagttc 6240
acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc tatctcggtc 6300
tattcttttg atttataagg gattttgccc atttcggcct attggttaaa aaatgagctg 6360
atttaacaaa aatttaacgc gaatttaac aaatatttaa cytttaacat ttccgcttcg 6420
ccattccggc cgcgcaactg ttgggaaggg cgatcggggc ggcctcttc gctattacgc 6480
ca 6540

```

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Сполука формули (Ia')



(Ia')

або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R¹ вибраний з групи, яка складається з H, F, C₁-C₃алкілу і C₁-C₃галогеналкілу;

10 R² вибраний з групи, яка складається з галогену, C₁-C₃алкілу, C₁-C₃галогеналкілу, OC₁-C₃алкілу, OC₁-C₃галогеналкілу, OH, C₂-C₃алкенілу, C₂-C₃алкінілу, N(C₁-C₃алкіл)₂, NH(C₁-C₃алкіл) і SC₁-C₃алкілу;

15 R³ вибраний з групи, яка складається з галогену, C₁-C₃алкілу, C₁-C₃галогеналкілу, OC₁-C₃алкілу, OC₁-C₃галогеналкілу, OH, C₂-C₃алкенілу, C₂-C₃алкінілу, N(C₁-C₃алкіл)₂, NH(C₁-C₃алкіл) і SC₁-C₃алкілу;

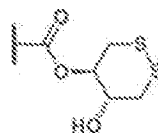
R⁴ вибраний з групи, яка складається з H, F, C₁-C₄алкілу і C₁-C₃галогеналкілу;

R⁵ вибраний з H, галогену, OR⁶, N(R⁶)₂, CN, C₁-C₆алкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆алкілу, заміщеного SR⁶, C₁-C₆алкілу, заміщеного N(R⁶)₂, C₁-C₆галогеналкілу, заміщеного OR⁶, C₁-C₆галогеналкілу, заміщеного SR⁶, і C₁-C₆галогеналкілу, заміщеного N(R⁶)₂;

20 кожний R⁶ незалежно вибраний з групи, яка складається з H, F, Cl, OR⁶, C₁-C₃алкілу і C₁-C₃галогеналкілу;

X¹ являє собою C(O);

X^2 являє собою CHR^8CHR^8 ;



X^3 вибраний з групи, яка складається з $COOR^6$, SO_2R^6 і $C(O)N(R^9)_2$, де кожний R^9 незалежно вибраний з групи, яка складається з H , $COOR^6$ і SO_2R^6 ;

кожний R^8 незалежно вибраний з групи, яка складається з H , C_1 - C_4 алкілу, C_1 - C_4 алкілу, заміщеного OH , C_1 - C_4 алкілу, заміщеного OC_1 - C_3 алкілом, і C_3 - C_6 циклоалкілу, і де необов'язково 2 R^8 можуть бути взяті разом, нарівні з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^1 вибраний з групи, яка складається з H і F ;

R^2 вибраний з групи, яка складається з Br , Cl , F , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 і $NHCH_3$;

R^3 вибраний з групи, яка складається з Br , Cl , F , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 і $NHCH_3$;

R^4 вибраний з групи, яка складається з H і F ;

R^5 вибраний з групи, яка складається з H і Cl ;

кожний R^6 незалежно вибраний з групи, яка складається з H , C_1 - C_4 алкілу і C_1 - C_4 галогеналкілу;

X^1 являє собою $C(O)$;

X^2 являє собою CHR^8CHR^8 ;

X^3 вибраний з групи, яка складається з $COOH$, $COOC(CH_3)_3$ і



і кожний R^8 вибраний з групи, яка складається з H і C_1 - C_4 алкілу.

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де

R^1 вибраний з групи, яка складається з H і F ;

R^2 вибраний з групи, яка складається з Br , Cl , F , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 і $NHCH_3$;

R^3 вибраний з групи, яка складається з Br , Cl , F , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F , $CH=CH_2$, $C\equiv CH$, OH , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCHF_2$, SCH_3 і $NHCH_3$;

R^4 вибраний з групи, яка складається з H і F ;

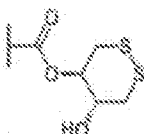
R^5 вибраний з групи, яка складається з H і Cl ;

кожний R^6 незалежно вибраний з групи, яка складається з H , C_1 - C_4 алкілу і C_1 - C_4 галогеналкілу;

X^1 являє собою $C(O)$;

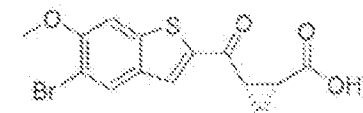
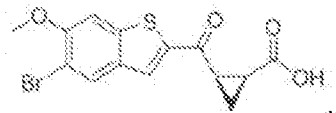
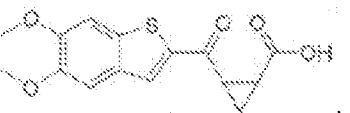
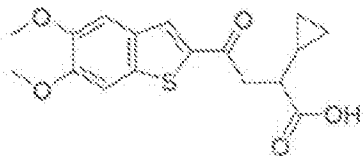
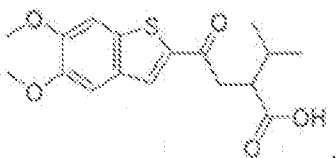
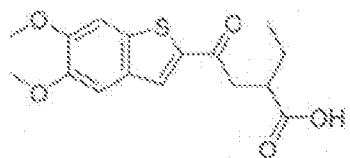
X^2 являє собою CHR^8CHR^8 ;

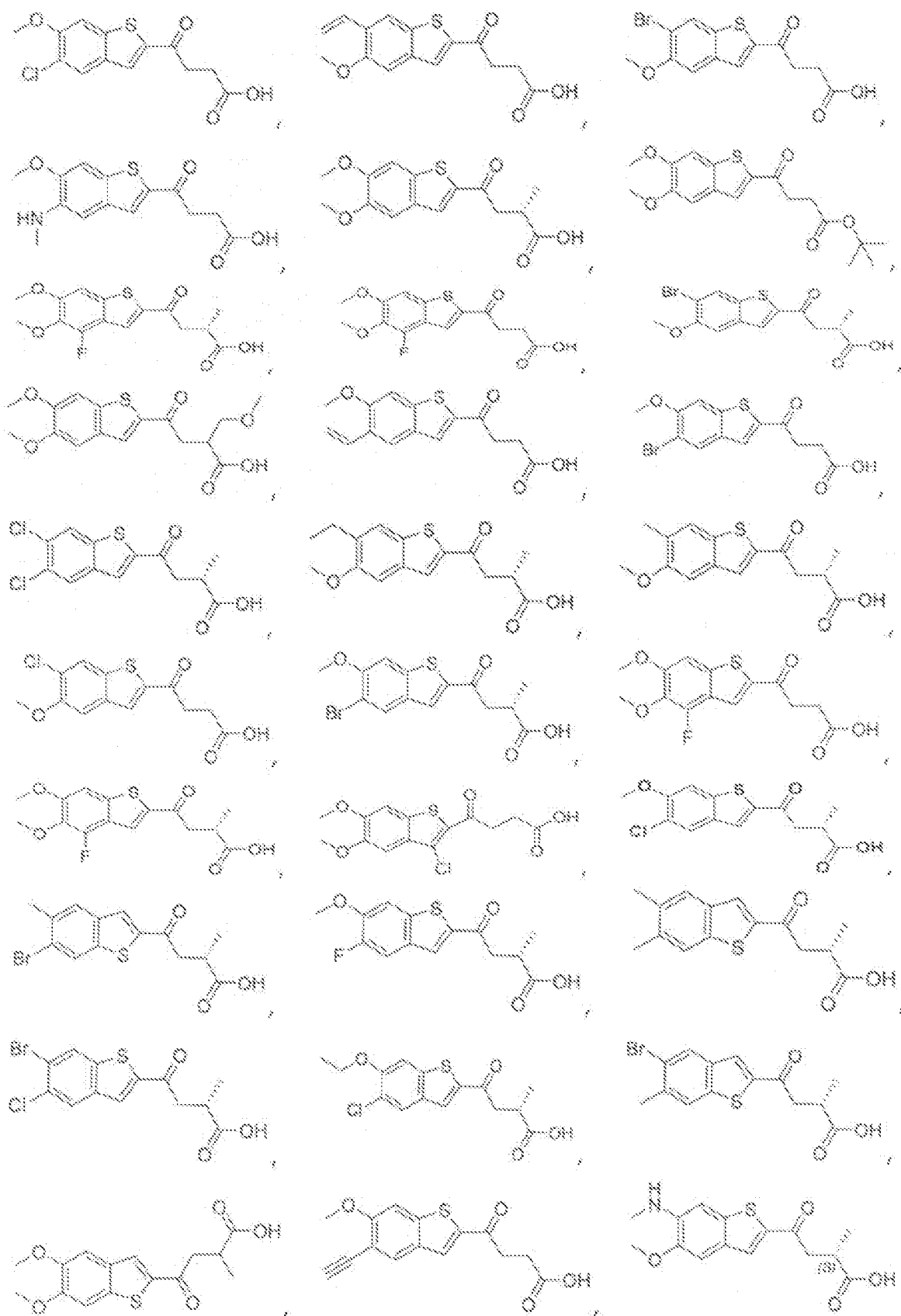
X^3 вибраний з групи, яка складається з $COOH$, $COOC(CH_3)_3$ і



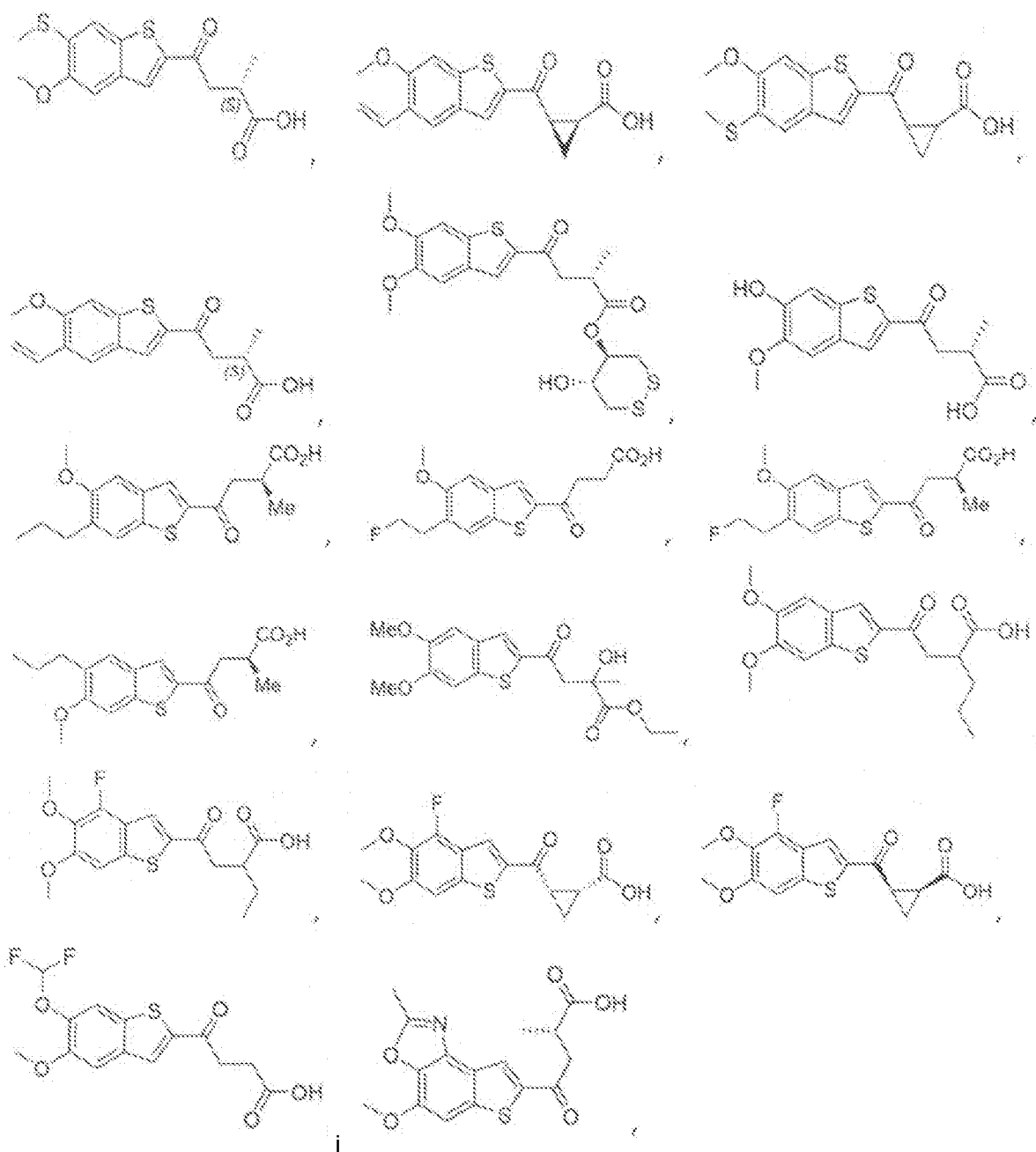
і 2 R^8 взяті разом, нарівні з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 3-6-членного конденсованого кільця.

4. Сполука, вибрана з групи, яка складається з:





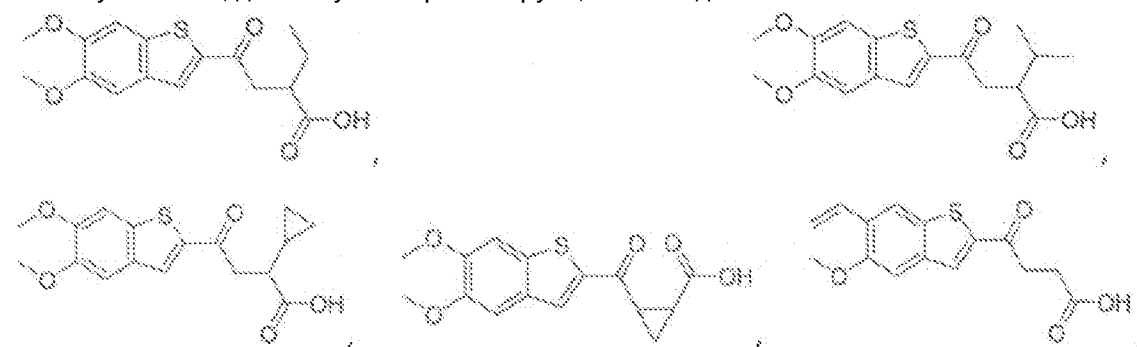
5

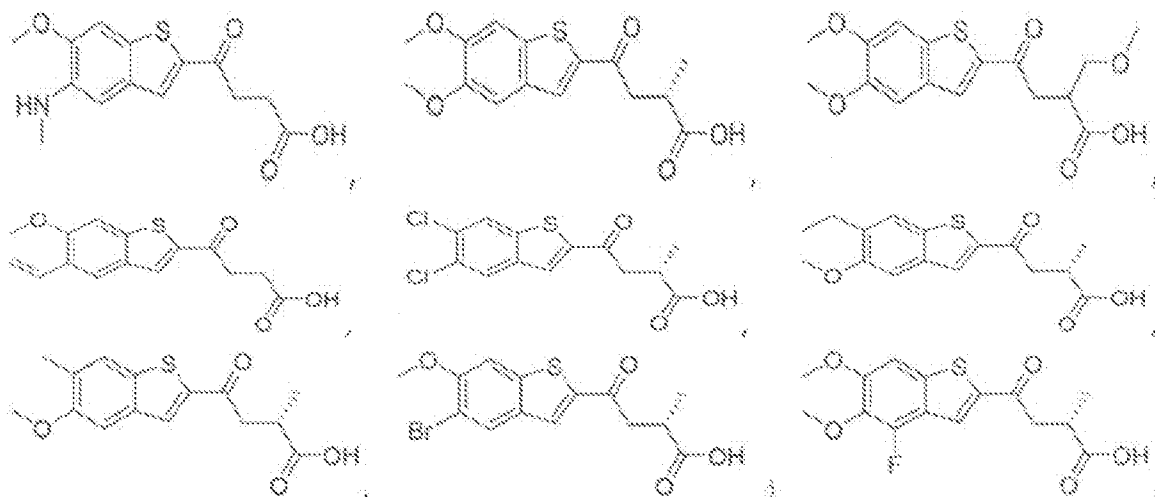


або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за п. 4, де сполука вибрана з групи, яка складається з:

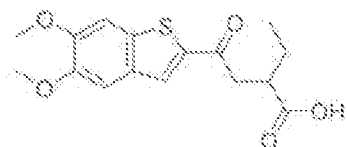
10





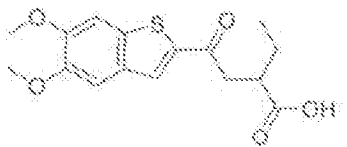
або її фармацевтично прийнятна сіль.

- 5 6. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у терапії.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у лікуванні порушення клітинної проліферації у суб'єкта, де застосування включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятної солі.
9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування за п. 8, де порушення клітинної проліферації являє собою рак.
- 10 10. Фармацевтична композиція за п. 6 для застосування у лікуванні порушення клітинної проліферації у суб'єкта, де застосування включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості вказаної фармацевтичної композиції.
11. Фармацевтична композиція для застосування за п. 10, де порушення клітинної проліферації являє собою рак.
- 20 12. Сполука за п. 5, вибрана з групи, яка складається зі сполуки формули

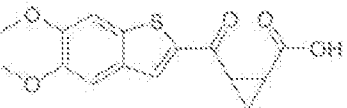


і її фармацевтично прийнятних солей.

13. Сполука за п. 12, яка являє собою сполуку формули

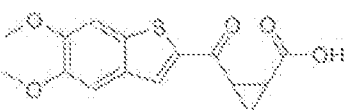


- 25 14. Сполука за п. 5, вибрана з групи, яка складається зі сполуки формули

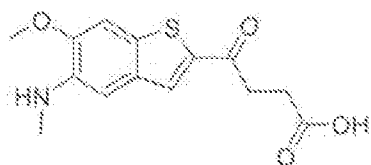


і її фармацевтично прийнятних солей.

15. Сполука за п. 14, яка являє собою сполуку формули

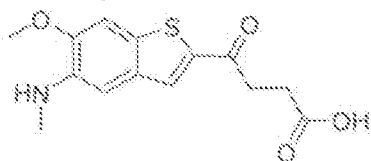


- 30 16. Сполука за п. 5, вибрана з групи, яка складається зі сполуки формули

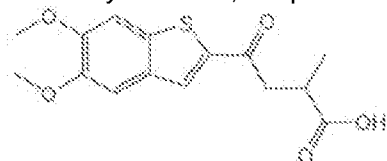


і її фармацевтично прийнятних солей.

17. Сполука за п. 16, яка являє собою сполуку формули

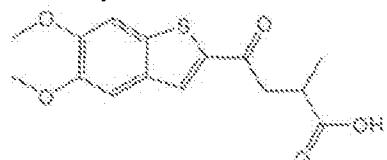


5 18. Сполука за п. 4, вибрана з групи, яка складається зі сполуки формули

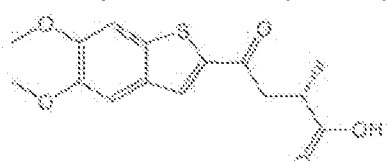


і її фармацевтично прийнятних солей.

19. Сполука за п. 18, яка являє собою сполуку формули

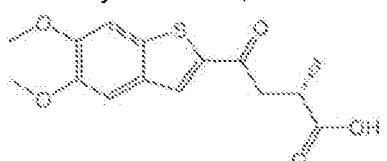


10 20. Сполука за п. 5, вибрана з групи, яка складається зі сполуки формули

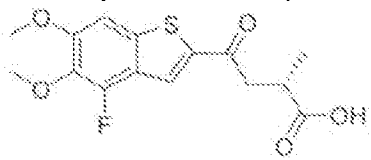


і її фармацевтично прийнятних солей.

21. Сполука за п. 20, яка являє собою сполуку формули



15 22. Сполука за п. 5, вибрана з групи, яка складається зі сполуки формули



і її фармацевтично прийнятних солей.

23. Сполука за п. 22, яка являє собою сполуку формули

