



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126458** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)

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

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2020 04858**
(22) Дата подання заявки: **12.02.2019**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **06.10.2022**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/630,187, 62/640,534, 62/763,116, 62/747,029**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **13.02.2018, 08.03.2018, 19.04.2018, 17.10.2018**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **28.12.2020, Бюл.№ 24**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **05.10.2022, Бюл.№ 40**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2019/017721, 12.02.2019**

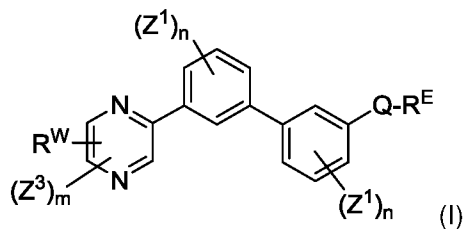
(72) Винахідник(и):
Актоудіанакіс Евангелос (US),
Чо Аесоп (US),
Ду Жімін (US),
Граупе Майкл (US),
Лад Латешкумар Такорлал (US),
Мачікао Телло Пауло А. (US),
Медлі Джонатан Вільям (US),
Метобо Самуель Е. (US),
Мукерджі Прасенджит Кумар (US),
Надутабі Деван (US),
Паркхілл Ерік К. (US),
Філіпс Бартон В. (US),
Сімонович Скотт Престон (US),
Сквайрс Ніл Х. (US),
Ван Пейюань (US),
Воткінс Вільям Дж. (US),
Сюй Цзе (US),
Ян Кін Шин (US),
Зібенхаус Крістофер Аллен (US)
(73) Володілець (володільці):
ГЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК.,
333 Lakeside Drive, Foster City, California
94404, United States of America (US)
(74) Представник:
Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
TRYFON ZARGANES-TZITZIKAS ET AL, "Inhibitors of programmed cell death 1 (PD-1): a patent review (2010-2015)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, (2016-09-19), vol. 26, no. 9, doi:10.1080/13543776.2016.1206527, ISSN 1354-3776, pages 973 - 977, XP055394015 [A] 1-35 introduction; page 2973 page 974; figure 2; compounds 3, BMS-37, BMS-202, BMS-230, BMS-8, BMS-242
US 2016/194307 A1, 07.07.2016
US 2015/352206 A1, 10.12.2015
WO 2011/082400 A2, 07.07.2011

UA 126458 C2

(54) ІНГІБІТОРИ PD-1/PD-L1

(57) Реферат:

Розкриті сполуки формули (I), способи застосування зазначених сполук, окремо або у комбінації з додатковими агентами, та композиції зазначених сполук для лікування раку.



Дана заявка заявляє пріоритет у відповідності з § 119(е) тому 35 Зведення законів США на основі попередньої заявки на патент США № 62/630,187, поданої 13 лютого 2018 р., 62/640,534, поданої 8 березня 2018 р., 62/763,116, поданої 19 квітня 2018 р. та 62/747,029, поданої 17 жовтня 2018 р., кожна з яких даним повністю включена шляхом посилання.

5 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід загалом відноситься до сполук, що підходять як інгібітори PD-1, PD-L1 або взаємодії PD-1/PD-L1. У цьому документі запропоновано сполуки, композиції, що містять такі сполуки, та способи їх застосування.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

10 Білок програмованої клітинної смерті 1 (CD279) являє собою рецептор на Т-клітинах, який, як було показано, пригнічує активуючі сигнали від Т-клітинного рецептору при зв'язуванні з будь-яким з його лігандів, лігандом білку програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1, CD274, B7-H1) або PD-L2 (CD273, B7-DC). Коли Т-клітини, які експресують PD-1, контактують з клітинами, експресуючими його ліганди, функціональна активність у відповідь на антигенні стимули, включаючи проліферацію, секрецію цитокінів та цитотоксичність, знижується. Взаємодія PD-1/ліганд PD пригнічують імунні відповіді при усуненні інфекції або пухлини або під час розвитку ауто толерантності. Хронічна антигенна стимуляція, така як має місце при пухлинному захворюванні або хронічних інфекціях, призводить до експресії Т-клітинами підвищених рівнів PD-1, які є дисфункціональними щодо активності по відношенню до хронічного антигену. Це називається "виснаженням Т-лімфоцитів". В-клітини також демонструють пригнічення та "виснаження" PD-1/ліганду PD.

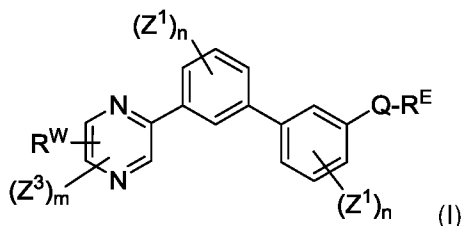
20 Було показано, що блокада лігування PD-1/PD-L1 з використанням антитіл до PD-L1 відновлює та підсилює активацію Т-клітин у багатьох системах. Пацієнти з поширеним раком отримують користь від терапії моноклональними антитілами до PD-L1. Доклінічні моделі пухлин та хронічних інфекцій на тваринах показали, що блокада шляху PD-1/PD-L1 моноклональними антитілами може підсилити імунну відповідь та привести до відторгнення пухлини або боротьби з інфекцією. Протипухлинна імунотерапія за допомогою блокади PD-1/PD-L1 може посилити терапевтичну імунну відповідь на ряд гістологічно різних пухлин.

30 Втручання у взаємодію PD-1/PD-L1 також показало підвищену активність Т-клітин у системах з хронічною інфекцією. Інфекція вірусом хронічного лімфоцитарного хоріомеїніту у мишей також демонструє покращений кліренс вірусу та відновлення імунітету у результаті блокади PD-L1. Гуманізовані миші, інфіковані ВІЛ-1, демонструють посилений захист від вірусемії та вірусного збіднення на CD4 + Т-клітини. Блокада PD-1/PD-L1 за допомогою моноклональних антитіл до PD-L1 може відновити in vitro антиген-специфічну функціональність Т-клітин у пацієнтів з ВІЛ, пацієнтів з гепатитом С (HCV) або пацієнтів з гепатитом В (HBV).

35 Відповідно, бажаними є агенти, що блокують PD-1, PD-L1 та/або взаємодію PD-1/PD-L1. Особливо бажаними є низькомолекулярні агенти, що блокують або інгібують PD-1, PD-L1 та/або взаємодію PD-1/PD-L1. Заявники відкрили низькомолекулярні сполуки, які мають активність інгібіторів PD-1, PD-L1 або інгібіторів взаємодії PD-1 та PD-L1, і, таким чином, можуть бути придатні для лікування пацієнтів, які страждають на рак, ВІЛ, HCV та/або HBV.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У даному винаході запропонована сполука формули (I):



де:

45 кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен Z¹ незалежно являє собою галоген, -OR^a, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -N₃, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкіл, -C₁₋₆ галогеналкіл, -C₂₋₆ алкеніл, -C₂₋₆ алкініл, -O-C₁₋₆ алкіл, -O-C₁₋₆ галогеналкіл, -C₃₋₈ циклоалкіл або -C₁₋₆ алкіл-C₃₋₈ циклоалкіл;

50 де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна та циклоалкільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a, галогену та ціано;

Q являє собою арил, гетероарил або гетероцикліл, де арильна, гетероарильна та гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, оксо, -OR^a, -SR^a, N₃, NO₂, -CN, -NR¹R², -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -

$\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{C}_{2-6}$ алкенілу, $-\text{C}_{2-6}$ алкінілу, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкілу, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу та R^N ;

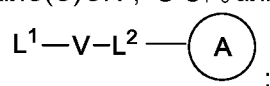
5 де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-\text{NO}_2$, N_3 , $-\text{OR}^a$, галогену, ціано, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілCN, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ та $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкілу; та де гетероарильна або гетероциклільна група може
10 бути окислена по атому азоту з утворенням N-оксиду або окислена по атому сірки з утворенням сульфоксиду або сульфону;

т дорівнює 0, 1 або 2;

кожен Z^3 незалежно являє собою галоген, оксо, $-\text{OR}^a$, SR^a , N_3 , NO_2 , $-\text{CN}$, $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{C}_{2-6}$ алкеніл, $-\text{C}_{2-6}$ алкініл, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл, $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкіл, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл та R^N ;

де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-\text{NO}_2$, N_3 , $-\text{OR}^a$, галогену, ціано, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілCN, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$ та $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкілу;

кожен R^N незалежно являє собою $-\text{C}_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-\text{C}_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 , $-\text{NR}^a-\text{C}_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-\text{C}_{1-6}$ алкіл $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-\text{C}_{1-6}$ алкіл OR^a , або



де

L^1 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $\text{S}(\text{O})$ або $\text{S}(\text{O})_2$;

V незалежно вибраний з групи, що складається зі зв'язку, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу та C_{2-6} алкінілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна група необов'язково незалежно заміщена $-\text{OR}^a$, галогеном, ціано, NR^aR^b та $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкілом;

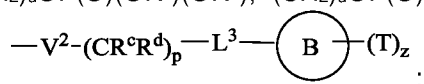
L^2 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $\text{S}(\text{O})$ або $\text{S}(\text{O})_2$;

кільце A незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;

де циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-\text{NO}_2$, N_3 , $-\text{OR}^a$, галогену, ціано, $-\text{C}_{1-6}$ алкілу, $-\text{C}_{1-6}$ галогеналкілу, $-\text{C}_{2-6}$ алкенілу, $-\text{C}_{2-6}$ алкінілу, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ галогеналкілу, NR^aR^b , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілCN, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, C_{3-8} циклоалкілу та C_{1-6} алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна група необов'язково незалежно заміщена $-\text{OR}^a$, галогеном, ціано, NR^aR^b та $-\text{C}_{3-8}$ циклоалкілом;

кожен з R^E та R^W незалежно являє собою $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{C}_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-\text{C}_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 , $-\text{NR}^a-\text{C}_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-\text{C}_{1-6}$ алкіл $\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3$, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-(\text{CH}_2)_u\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$, $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^b$, $-(\text{CH}_2)_u\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{O}^-$, $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{R}^b\text{R}^c\text{R}^d$, $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{R}^c\text{R}^d\text{O}^-$, $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{O}[\text{NR}^a\text{R}^b][\text{NR}^c\text{R}^d]$, $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)_2$, $-(\text{CH}_2)_u\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$, $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$, $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b(\text{OR}^a)$, або



де:

V^2 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1$ або $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2$;

L^3 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $\text{S}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$, $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^1$ або $\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2$;

кільце B незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;

T незалежно являє собою H, $-\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$, $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ або $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^e$;

p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

u дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

z дорівнює 0, 1, 2 або 3; та

де алکیلна, циклоалکیلна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група у R^E та R^W необов'язково заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з NR^aR^b , галогену, ціано, оксо, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкілОН, $-C_{3-8}$ циклоалкілу та $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

за умови, що щонайменше один з V^2 , L^3 , кільця В та Т містить атом азоту;

кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з Н, $-C_{1-8}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкеніл $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ та C_{1-6} алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

де кожна алکیلна, алкенільна, циклоалکیلна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^a$, $-CN$, $-NO_2$, галогену, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, C_{3-8} циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ та $-C_{1-6}$ алкіл $NR^aC(O)R^b$;

кожен R^2 незалежно вибраний з групи, що складається з Н, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a , $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$ та $-C_{2-6}$ алкеніл $C(O)OR^a$;

де кожна алکیلна, алкенільна, циклоалکیلна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^a$, $-CN$, галогену, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкіл $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ та $-NR^aC(O)R^b$;

або R^1 та R^2 об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-OR^a$, $-CN$, галогену, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкіл $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ та C_{1-6} алкіл $S(O)_2NR^aR^b$;

кожен R^3 незалежно являє собою Н, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, $-C_{1-6}$ алкіларил, $-C_{1-6}$ алкілгетероарил, $-C_{1-6}$ алкілгетероцикліл, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a , $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$ або $-C_{2-6}$ алкеніл $C(O)OR^a$;

кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з Н, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з Н, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

або R^a та R^b можуть об'єднуватися з утворенням кільця, що складається з 3-8 атомів кільця, що являють собою С, N, О або S; де зазначене кільце необов'язково заміщене 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^f$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкіл OR^f , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, C_{1-6} алкіл $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ та $-NR^fC(O)R^g$;

кожен R^c незалежно вибраний з групи, що складається з Н, ОН, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^d незалежно вибраний з групи, що складається з Н, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

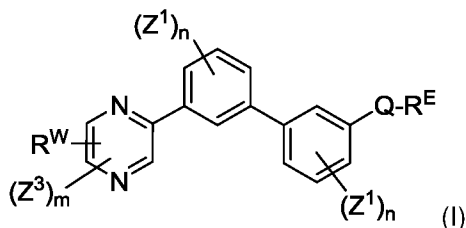
кожен R^e незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆ алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₈ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -O-C₃₋₈ циклоалкілу, -O-арилу, -O-гетероарилу, -O-гетероциклілу, -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆ алкіларилу, -C₁₋₆алкілгетероарилу, -NR^fR^g, -C₁₋₆ алкілNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^fR^g, -NHS(O)₂R^f, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^f та -C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^fR^g;

кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з Н, -С₁₋₆ алкілу, -С₃₋₈ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -С₁₋₃ алкілС₃₋₈ циклоалкілу, -С₁₋₆ алкіларилу, -С₁₋₆ алкілгетероарилу та -С₁₋₆ алкілгетероциклілу;

кожен R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₈ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₃ алкілC₃₋₈ циклоалкілу, -C₁₋₆ алкіларилу, -C₁₋₆ алкілгетероарилу та -C₁₋₆ алкілгетероциклілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер.

У даному винаході додатково запропонована сполука формули (I):



де:

кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4:

кожен Z¹ незалежно являє собою галоген, -OR^a, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -N₃, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкіл, -C₁₋₆ галогеналкіл, -C₂₋₆алкеніл, -C₂₋₆ алкініл, -O-C₁₋₆ алкіл, -O-C₁₋₆ галогеналкіл, -C₃₋₈ циклоалкіл або -C₁₋₆ алкілC₃₋₈ циклоалкіл;

де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна та циклоалкільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a, галогену та ціано:

Q являє собою арил, гетероарил або гетероцикліл, де арильна, гетероарильна та гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, оксо, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу та R^N ;

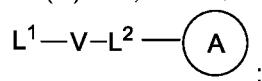
де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -NO₂, N₃, -OR^a, галогену, ціано, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆ алкілCN, -C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b та -C₃₋₈ циклоалкілу; та де гетероарильна або гетероциклільна група може бути окислена по атому азоту з утворенням N-оксиду або окислена по атому сірки з утворенням сульфоксиду або сульфону;

т дорівнює 0, 1 або 2:

кожен Z^3 незалежно являє собою галоген, оксо-, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{2-6}$ алкініл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-8}$ циклоалкіл, $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероциклілі та R^N ;

де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -NO₂, N₃, -OR^a, галогену, ціано, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆ алкілCN, -C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b та -C₃₋₈ циклоалкілу;

кожен R^N незалежно являє собою $-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 , $-N-R^aC_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^1$, $-S-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , або



де

L^1 незалежно являє собою зв'язок, O , NR^a , S , $S(O)$ або $S(O)_2$;

У незалежно вибраний з групи, що складається зі зв'язку, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу та C₂₋₆алкінілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна група необов'язково незалежно заміщена -OR^a, галогеном, ціано, NR^aR^b та -C₃₋₈циклоалкілом;

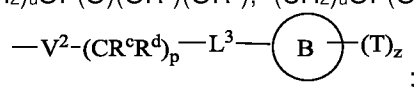
5 L² незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a, S, S(O) або S(O)₂;

кільце А незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;

де циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -NO₂, N₃, -OR^a, галогену, ціано, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, -C₂₋₆алкенілу, -C₂₋₆ алкінілу, -O-C₁₋₆ галогеналкілу, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆ алкілCN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, C₃₋₈циклоалкілу та C₁₋₆алкілC₃₋₈циклоалкілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна група необов'язково незалежно заміщена -OR^a, галогеном, ціано, NR^aR^b та -C₃₋₈циклоалкілом;

15 кожен з R^E та R^W незалежно являє собою -NR¹R², -C₁₋₆ алкілNR¹R², -O-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C₁₋₆ алкілOC₁₋₆алкілNR¹R², -NR^a-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C₁₋₆ алкілN⁺R¹R²R³, -SC₁₋₆ алкілNR¹R², -C(O)NR¹R², -S(O)₂R^a, -(CH₂)_uS(O)₂NR¹R², -(CH₂)_uNR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂NR^aC₁₋₆ алкілNR¹R², -NR^aS(O)₂C₁₋₆ алкілNR¹R², -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_uN⁺R¹R²O⁻, -(CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d, -(CH₂)_uP⁺R^cR^dO⁻, -(CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d], -(CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c)₂, -(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a), або



де:

V² незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹ або NR^aS(O)₂;

25 L³ незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹ або NR^aS(O)₂;

кільце В незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;

Т незалежно являє собою Н, -OR^a, (CH₂)_qNR¹R², (CH₂)_qNR^aC(O)R^e або (CH₂)_qC(O)R^e;

р незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

30 q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

u дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

z дорівнює 0, 1, 2 або 3; та

де алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл у R^E або R^W необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з NR^aR^b, галогену, ціано, оксо, -OR^a, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ алкілNR^aR^b, -C₁₋₆ алкілОН, -C₃₋₈циклоалкілу та -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу;

за умови, що щонайменше один з V², L³, кільця В та Т містить атом азоту;

кожен R¹ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, -C₁₋₈ алкілу, -C₂₋₆ алкенілу, -C₂₋₆ алкінілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₆ алкіларилу, -C₁₋₆ алкілгетероарилу, -C₁₋₆ алкілгетероциклілу, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -C₂₋₆ алкенілC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a та C₁₋₆ алкілC₃₋₈циклоалкілу;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, галогену, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆ алкілOR^a, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, C₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆ алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b та -C₁₋₆алкілNR^aC(O)R^b;

кожен R² незалежно вибраний з групи, що складається з Н, -C₁₋₆ алкілу, -C₂₋₆ алкенілу, -C₂₋₆ алкінілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₆ алкіларилу, -C₁₋₆ алкілгетероарилу, -C₁₋₆ алкілгетероциклілу, -C₂₋₆ алкіл-OR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a та -C₂₋₆ алкенілC(O)OR^a;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, галогену, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆ алкілOR^a, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b та -NR^aC(O)R^b;

або R^1 та R^2 об'єднуються з утворенням гетероциклічної групи, що необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкіл $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ та C_{1-6} алкіл $S(O)_2NR^aR^b$;

кожен R^3 незалежно являє собою H, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, $-C_{1-6}$ алкіларил, $-C_{1-6}$ алкілгетероарил, $-C_{1-6}$ алкілгетероцикліл, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a , $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$ або $-C_{2-6}$ алкеніл $C(O)OR^a$;

кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

або R^a та R^b можуть об'єднуватися з утворенням кільця, що складається з 3-8 атомів кільця, що являють собою C, N, O або S; де зазначене кільце необов'язково заміщене 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^f$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкіл OR^f , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, C_{1-6} алкіл $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ та $-NR^fC(O)R^g$;

кожен R^c незалежно вибраний з групи, що складається з H, OH, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^d незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^e незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-O-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-O$ -арилу, $-O$ -гетероарилу, $-O$ -гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^f$ та $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^fR^g$;

кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер.

У даному документі також запропоновані сполуки з таблиці 1 або їх фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер.

У даному винаході запропонований спосіб інгібування PD-1, PD-L1 та/або взаємодії PD-1/PD-L1, що включає введення пацієнту, який цього потребує, сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру, суміші стереоізомерів або таутомеру.

У даному винаході запропонований спосіб лікування раку, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру, суміші стереоізомерів або таутомеру.

У одному з варіантів здійснення запропоноване застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру, суміші стереоізомерів або таутомеру для лікування у пацієнта раку або стану, що піддається лікуванню шляхом інгібування PD-1, PD-L1 або взаємодії PD-1/PD-L1, яке включає введення зазначеному пацієнту, який цього потребує, зазначеної сполуки формули (I).

У одному з варіантів здійснення запропонований спосіб лікування раку, де рак являє собою рак підшлункової залози, рак сечового міхура, колоректальний рак, рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак нирки, нирковоклітинний рак, рак легені, рак яєчника, рак шийки матки, рак шлунку, рак стравоходу, рак голови та шиї, меланому, нейроендокринний рак, рак ЦНС, рак головного мозку, рак кісток, саркому м'яких тканин, дрібноклітинний рак легені, дрібноклітинний рак легені або рак товстої кишки, що включає введення пацієнту, який цього

потребує, терапевтично ефективної кількості формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру, суміші стереоізомерів або таутомеру.

У одному з варіантів здійснення запропонований спосіб лікування у пацієнта раку або стану, що піддається лікуванню шляхом інгібування PD-1, PD-L1 або взаємодії PD-1/PD-L1, вибраного з раку підшлункової залози, раку сечового міхура, колоректального раку, раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку нирки, нирковоклітинного раку, раку легені, раку яєчника, раку шийки матки, раку шлунку, раку стравоходу, раку голови та шиї, меланоми, нейроендокринного раку, раку ЦНС, раку головного мозку, раку кісток, саркоми м'яких тканин, недрібноклітинного раку легені, дрібноклітинного раку легені та раку товстої кишки, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру, суміші стереоізомерів або таутомеру, що додатково включає введення пацієнту, який цього потребує, щонайменше одного додаткового протиракового агента або виду терапії. У окремих варіантах здійснення зазначений додатковий протираковий агент або вид терапії вибраний з ніволумабу, пембролізумабу, атезолізумабу, іпілімумабу, хіміотерапії, радіаційної терапії та резекційної терапії.

У одному з варіантів здійснення запропонований спосіб лікування вірусу гепатиту В (HBV), що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, стереоізомеру, суміші стереоізомерів або таутомеру.

У одному з варіантів здійснення запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер для лікування раку або стану у пацієнта, вибраного з лімфоми, множинної мієломи та лейкозу. Додаткові захворювання або стани, які необхідно лікувати, включають, не обмежуючись перерахунком, гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), невелику лімфоцитарну лімфому (SLL), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативне захворювання (MPD), хронічний мієлоїдний лейкоз (CML), множинну мієлому (MM), неходжкінську лімфому (NHL), мантийноклітинну лімфому (MCL), фолікулярну лімфому, макроглобулінемію Вальденстрема (WM), Т-клітинну лімфому, В-клітинну лімфому та дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL).

У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер у комбінації з щонайменше одним додатковим протираковим агентом, вибраним з ритуксану, доксорубіцину, гемцитабіну, ніволумабу, пембролізумабу та іпілімумабу.

У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер у комбінації з щонайменше одним додатковим інгібітором імунних контрольних точок, вибраним з ніволумабу, пембролізумабу, атезолізумабу та іпілімумабу.

У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, та фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.

У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, та щонайменше один додатковий протираковий агент та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.

У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, щонайменше один додатковий терапевтичний агент, який підходить для лікування інфекції HBV, та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.

У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонований набір, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, етикетку та/або інструкції щодо застосування зазначеної сполуки для лікування раку або захворювання або стану, опосередкованого активністю PD-1, PD-L1 або взаємодією PD-1/PD-L1.

У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонований набір, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, щонайменше один додатковий протираковий агент, етикетку(и) та/або інструкції

щодо застосування зазначеної сполуки(сполук) для лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю PD-1, PD-L1 або взаємодією PD-1/PD-L1.

У одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до готових виробів, що включають сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват; та контейнер. У одному з варіантів здійснення контейнер може являти собою флакон, посудину, ампулу, попередньо заповнений шприц або пакет для внутрішньовенного вливання.

У одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) для застосування у терапії.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) для застосування для одержання лікарського засобу для лікування раку.

ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

На фіг. 1, панелі A (фіг. 1A) та B (фіг. 1B) показано, що сполука 139 посилює продукцію IFN- γ та гранзиму B у CD8⁺ T-клітинах при хронічному гепатиті B (ХГВ).

На фіг. 2, панелі A (фіг. 2A) та B (фіг. 2B) показано, що сполука 139 посилює продукцію IFN- γ та гранзиму B у CD4⁺ T-клітинах при хронічному гепатиті B (ХГВ).

На фіг. 3 показаний план експерименту щодо нокаутної PD-L1 миші та заміни PD-L1 людини у лінії клітин колоректальної пухлини мишей MC38.

На фіг. 4 показана взаємозв'язок між ФК (фіг. 4A) та 3М (фіг. 4B) для сполуки 139 на 6 день на моделі пухлини MC38 з PD-L1 людини у мишей C57BL/6.

На фіг. 5 показана протипухлинна активність сполуки 139 на моделі MC38 з PD-L1 людини у мишей.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Визначення

У контексті даного винаходу наступні слова та фрази звичайно мають значення, зазначені нижче, якщо спеціально не вказано інше або контекст, у якому вони використовуються, не вказує на інше.

У наступному описі приведені ілюстративні способи, параметри і т. п. Однак слід розуміти, що такий опис не має обмежувального характеру у відношенні обсягу даного винаходу, а приведений лише як опис ілюстративних варіантів здійснення.

У контексті даного опису наступні слова, фрази та позначення зазвичай мають значення, вказані нижче, якщо контекст, у якому вони використовуються, не вказує на інше.

Дефіс ("-"), що не знаходиться між двома буквами або символами, використовується для позначення точки приєднання замісника. Наприклад, -C(O)NH₂ приєднаний через атом вуглецю. Дефіс на початку або в кінці хімічної групи наводиться лише для зручності; хімічні групи можуть бути зображені з одним або декількома дефісами або без них без втрати їх звичайного значення. За винятком випадків, коли це потрібно хімічно або структурно, написання або назва хімічної групи не позначає та не має на увазі ніяку спрямованість.

Хвиляста лінія на хімічній групі, як показано нижче, наприклад,  позначає точку приєднання, тобто демонструє розірваний зв'язок, за допомогою якого група з'єднується з іншою описаною групою.

Приставка "C_{u-v}" позначає, що наступна група має від u до v атомів вуглецю. Наприклад, "C₁₋₆ алкіл" позначає, що алкільна група має від 1 до 6 атомів вуглецю.

Згадування "приблизного" значення або параметру у даного документі включає (і описує) варіанти здійснення, що відносяться до цього значення або параметру як таких. У окремий варіантах здійснення термін "приблизно" включає зазначену кількість ± 10 %. У інших варіантах здійснення термін "приблизно" включає зазначену кількість ± 5 %. У інших окремих варіантах здійснення термін "приблизно" включає зазначену кількість ± 1 %. Також термін "приблизно X" включає опис "X". Крім того, форми однини включаються форму множини, якщо з контексту явно не випливає інше. Таким чином, наприклад, посилання на "сполуку" включає множину таких сполук, а посилання на "аналіз" включає посилання на один або більше аналізів та їх еквівалентів, відомих фахівцям у даній галузі техніки.

Термін "заміщений" означає, що будь-який один або більше (наприклад, від одного до трьох або від одного до п'яти) атомів водню у зазначеному атомі або групі замінені одним або більше (наприклад, від одного до трьох або від одного до п'яти) замісниками, відмінними від водню, за умови, що не перевищена звичайна валентність зазначеного атому. Один або більше (наприклад, від одного до трьох або від одного до п'яти) замісників включають, не обмежуючись перерахованим, алкіл, алкеніл, алкініл, алкокси, ацил, аміно, амід, амідіно, арил, азидо, карбамоїл, карбоксил, складний ефір карбонової кислоти, ціано, гуанідіно, галоген, галогеналкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, гідрокси, гідразино, іміно, оксо, нітро,

алкілсульфініл, сульфову кислоту, алкілсульфоніл, тіоціанат, тіол, тіон або їх комбінації. Полімери або аналогічні невизначені структури, отримані шляхом визначення замісників з додатковими замісниками, що приєднуються до нескінченності (наприклад, заміщений арил, що має заміщений алкіл, який сам заміщений заміщеною арильною групою, яка додатково заміщена заміщеною гетероалкільною групою, і т. д.), не включені у даний документ, незалежно від того, чи є замісники однаковими або різними. Якщо не вказано інше, максимальна кількість послідовних заміщень у сполуках, описаних у даному документі, дорівнює трьом. Наприклад, послідовні заміщення заміщених арильних груп двома іншими заміщеними арильними групами обмежені ((заміщений арил)заміщений арил)заміщеним арилом. Аналогічним чином, приведені вище визначення не включають недопустимі схеми заміщення (наприклад, метил, заміщений 5 фторами, або гетероарильні групи, що мають два сусідні атоми кисню у кільці). Такі недопустимі схеми заміщення добре відомі спеціалісту у даній галузі техніки. Термін "заміщений", коли він використовується для модифікації хімічної групи, може описувати інші хімічні групи, визначені у даному документі. Наприклад, термін "заміщений арил" включає, не обмежуючись перерахованим, "алкіларил". Якщо не вказано інше, якщо група описана як необов'язково заміщена, будь-які замісники групи самі по собі є незаміщеними.

"Заміщена" група також включає варіанти здійснення, у яких монорадикальний замісник зв'язаний з одним атомом заміщеної групи (наприклад, з утворенням розгалуження), а також включає варіанти здійснення, у яких замісник може бути бірадикальною містковою групою, зв'язаною з двома сусідніми атомами заміщеної групи, тим самим утворюючи конденсоване кільце на заміщеній групі.

"Алкіл" відноситься до нерозгалуженого або розгалуженого насиченого вуглеводневого ланцюгу. У контексті даного документу алкіл має від 1 до 20 атомів вуглецю (тобто C₁₋₂₀ алкіл), від 1 до 8 атомів вуглецю (тобто C₁₋₈ алкіл), від 1 до 6 атомів вуглецю (тобто C₁₋₆ алкіл) або від 1 до 4 атомів вуглецю (тобто C₁₋₄ алкіл). Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, ізопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил та 3-метилпентил. Коли алкільний залишок, що має визначену кількість атомів вуглецю, названий хімічною назвою або ідентифікований молекулярною формулою, можуть охоплюватися усі позиційні ізомери, що мають таку кількість атомів вуглецю; таким чином, наприклад, "бутил" включає н-бутил (тобто -(CH₂)₃CH₃), втор-бутил (тобто -CH(CH₃)CH₂CH₃), ізобутил (тобто -CH₂CH(CH₃)₂) та трет-бутил (тобто -C(CH₃)₃); а "пропіл" включає н-пропіл (тобто -(CH₂)₂CH₃) та ізопропіл (тобто -CH(CH₃)₂).

"Алкеніл" відноситься до аліфатичної групи, що містить щонайменше один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок та що має від 2 до 20 атомів вуглецю (тобто C₂₋₂₀ алкеніл), від 2 до 8 атомів вуглецю (тобто C₂₋₈ алкеніл), від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто C₂₋₆ алкеніл) або від 2 до 4 атомів вуглецю (тобто C₂₋₄ алкеніл). Приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, бутадієніл (включаючи 1,2-бутадієніл та 1,3-бутадієніл).

"Алкініл" відноситься до аліфатичної групи, що містить щонайменше один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок та що має від 2 до 20 атомів вуглецю (тобто C₂₋₂₀ алкініл), від 2 до 8 атомів вуглецю (тобто C₂₋₈ алкініл), від 2 до 6 атомів вуглецю (тобто C₂₋₆ алкініл) або від 2 до 4 атомів вуглецю (тобто C₂₋₄ алкініл). Термін "алкініл" також включає групи, що мають один потрійний зв'язок та один подвійний зв'язок.

"Алкокси" відноситься до групи "алкіл-О-" або "-О-алкіл". Приклади алкоксигруп включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси та 1,2-диметилбутокси.

"Галогеналкокси" відноситься до алкоксигрупи, як визначено вище, у якій один або більше (наприклад, від одного до трьох або від одного до п'яти) атомів водню замінені галогеном.

"Аміно" відноситься до групи -NR^yR^z, де R^y та R^z незалежно вибрані з водню, алкілу, галогеналкілу, циклоалкілу, арилу, гетероциклілу або гетероарилу; кожен з яких може бути необов'язково заміщеним.

"Арил" відноситься до монорадикальної або бірадикальної ароматичної карбоциклічної групи, що має одне кільце (наприклад, моноциклічної) або декілька кілець (наприклад, біциклічної або трициклічної), включаючи конденсовані кільцеві системи, у яких одне або більше (наприклад, одне, два або три) конденсованих кілець є повністю або частково ненасиченими. У контексті даного документу арил має від 6 до 20 атомів вуглецю у кільці (тобто C₆₋₂₀ арил), від 6 до 12 атомів вуглецю у кільці (тобто C₆₋₁₂ арил) або від 6 до 10 атомів вуглецю у кільці (тобто C₆₋₁₀ арил). Необмежуючі приклади арильних груп, що використовуються у даному документі, включають феніл, нафтил, флуореніл, інданіл, тетрагідроінданіл та антрил. Арил, однак, ніяким чином не охоплює та не перекривається з гетероарилом, визначеним нижче. Якщо одна або більше арильних груп конденсовані з гетероарильним кільцем, отримана кільцева система

являє собою гетероарил. Класифікація групи як моно- або бірадикальної показує, чи закінчується ланцюг арильною групою (монорадикал), або ж арильна група знаходиться всередині ланцюгу (бірадикал). Приведене вище визначення не виключає додаткових замісників у арильній групі. Наприклад, у контексті даного документу арильна група у "А-арил-В" являє собою бірадикал, тоді як арильна група у "А-В-арил" є монорадикальною, хоча у кожній арильній групі можуть бути присутні додаткові замісники.

Термін "алкілсульфініл" відноситься до групи $-S(O)$ -алкіл, де алкіл являє собою такий, як визначено вище, та включає необов'язково заміщені алкільні групи, як також визначено вище.

Термін "алкілсульфоніл" відноситься до групи $-S(O)_2$ -алкіл, де алкіл являє собою такий, як визначено вище, та включає необов'язково заміщені алкільні групи, як також визначено вище.

"Циклоалкіл" відноситься до насиченої або частково насиченої циклічної алкільної групи, що має одне кільце або декілька кілець, включаючи конденсовані, місткові та спірокільцеві системи. У контексті даного документу циклоалкіл має від 3 до 20 атомів вуглецю у кільці (тобто C_{3-20} циклоалкіл), від 3 до 12 атомів вуглецю у кільці (тобто C_{3-12} циклоалкіл), від 3 до 10 атомів вуглецю у кільці (тобто C_{3-10} циклоалкіл), від 3 до 8 атомів вуглецю у кільці (тобто C_{3-8} циклоалкіл) або від 3 до 6 атомів вуглецю у кільці (тобто C_{3-6} циклоалкіл). Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. У контексті даного документу термін "циклоалкеніл" відноситься до неароматичної карбоциклічної (частково насиченої циклічної алкільної) групи, що має щонайменше один подвійний зв'язок.

"Ціаноалкіл" відноситься до алкільної групи, заміщеної ціано (CN).

"Галоген" включає фтор, хлор, бром та йод.

Термін "галогеналкіл" відноситься до монорадикалу або бірадикалу, що має зазначені атоми вуглецю алкільної групи, де один або більше (наприклад, від одного до трьох або від одного до п'яти) атомів водню заміщені галогеном. Приклади галогеналкільних груп включають $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CHFCH_2F$, $-CF_2-$, $-CHF-$ та т. п. Аналогічним чином термін "галогеналкокси", наприклад, $-O-C_1-3$ галогеналкіл, відноситься до алкоксигрупи, у якій один або більше (наприклад, від одного до трьох або від одного до п'яти) атомів водню алкільної групи заміщені галогеном. Приклади галогеналкоксигруп включають $-OCH_2F$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHFCH_2F$ та т. п. Спеціалісту у даній галузі відомо, що аналогічні визначення застосовні до аналогів алкенілу та алкінілу (наприклад, C_{2-4} галогеналкенілу, $-O-C_{2-4}$ галогеналкінілу).

"Гетероалкіл" відноситься до алкільної групи, у якій один або більше (наприклад, від одного до трьох або від одного до п'яти) атомів вуглецю (та будь-які зв'язані атоми водню) кожен незалежно замінені однаковими або різними гетероатомними групами. Термін "гетероалкіл" включає нерозгалужений або розгалужений насичений ланцюг, що містить вуглець та гетероатомні. Наприклад, 1, 2 або 3 атоми вуглецю можуть бути незалежно замінені однаковими або різними гетероатомними групами. Гетероатомні групи включають, не обмежуючись перерахунком, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ та т. п., де R являє собою H, алкіл, арил, циклоалкіл, гетероалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним. Приклади гетероалкільних груп включають $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$ та $-CH_2NRCH_3$, де R являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл або гетероарил, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним. У контексті даного документу гетероалкіл включає від 1 до 10 атомів вуглецю, від 1 до 8 атомів вуглецю або від 1 до 4 атомів вуглецю; та від 1 до 3 гетероатомів, від 1 до 2 гетероатомів або 1 гетероатом.

"Гетероарил" відноситься до монорадикальної або бірадикальної ароматичної групи, що має одне кільце, декілька кілець або декілька конденсованих кілець, з одним або більше гетероатомами у кільці, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Даний термін включає конденсовані кільцеві системи, у яких одне або більше (наприклад, одно, два або три) конденсованих кілець є повністю або частково ненасиченими. У контексті даного документу гетероарил включає від 1 до 20 атомів вуглецю у кільці (наприклад, C_{1-20} гетероарил), від 3 до 12 атомів вуглецю у кільці (наприклад, C_{3-12} гетероарил) або від 3 до 8 атомів вуглецю у кільці (наприклад, C_{3-8} гетероарил); та від 1 до 5 гетероатомів, від 1 до 4 гетероатомів, від 1 до 3 гетероатомів у кільці, від 1 до 2 гетероатомів у кільці або 1 гетероатом у кільці, незалежно вибрані з азоту, кисню та сірки. Необмежуючі приклади гетероарильних груп включають піримідиніл, пуриніл, піридил, піридазиніл, бензотіазоліл, бензодіоксаніл, індолініл та піразоліл. Класифікація групи як моно- або бірадикальної показує, чи закінчується ланцюг гетероарильною групою (монорадикал), або ж арильна група знаходиться всередині ланцюгу (бірадикал). Приведене вище визначення не виключає додаткових замісників у гетероарильній групі. Наприклад, гетероарильна група у "А-гетероарил-В" являє собою бірадикал, тоді як гетероарильна група у "А-В-гетероарил" є монорадикальною, хоча у кожній гетероарильній групі

можуть бути присутні додаткові замісники. Гетероарил не охоплює арил, як визначено вище, та не перекривається з ним.

"Гетероциклоалкіл" відноситься до насиченої або ненасиченої циклічної алкільної групи з одним або більше гетероатомами у кільці, незалежно вибраними з азоту, кисню та сірки. Гетероциклоалкіл може являти собою одне кільце або декілька кілець, де декілька кілець можуть бути конденсованими, зв'язаними містком або спіроциклічними. У контексті даного документу гетероциклоалкіл має від 2 до 20 атомів вуглецю у кільці (наприклад, C₂₋₂₀ гетероциклоалкіл), від 2 до 12 атомів вуглецю у кільці (наприклад, C₂₋₁₂ гетероциклоалкіл), від 2 до 10 атомів вуглецю у кільці (наприклад, C₂₋₁₀ гетероциклоалкіл), від 2 до 8 атомів вуглецю у кільці (наприклад, C₂₋₈ гетероциклоалкіл), від 3 до 12 атомів вуглецю у кільці (наприклад, C₃₋₁₂ гетероциклоалкіл), від 3 до 8 атомів вуглецю у кільці (наприклад, C₃₋₈ гетероциклоалкіл) або від 3 до 6 кільцеві атоми вуглецю (тобто C₃₋₆ гетероциклоалкіл); маючи від 1 до 5 гетероатомів у кільці, від 1 до 4 гетероатомів у кільці, від 1 до 3 гетероатомів у кільці, від 1 до 2 гетероатомів у кільці, або 1 гетероатом у кільці, незалежно вибрані з азоту, сірки або кисню. Приклади гетероциклоалкільних груп включають піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, оксетаніл, діоксоланіл, азетидиніл та морфолініл. У контексті даного документу термін "містковий гетероциклоалкіл" відноситься до чотири- або десятичленного циклічного фрагменту, зв'язаного на двох несуміжних атомах гетероциклоалкілу з одним або більше (наприклад, 1 або 2) чотири-десяти-членими циклічними фрагментами, що мають щонайменше один гетероатом, де кожен гетероатом незалежно вибраний з азоту, кисню та сірки. У контексті даного документу термін "містковий гетероциклоалкіл" включає біциклічні та трициклічні кільцеві системи. Також у контексті даного документу термін "спіро-гетероциклоалкіл" відноситься до кільцевої системи, у якій три-десяти-членний гетероциклоалкіл має одне або більше додаткових кілець, де одне або більше додаткових кілець являють собою три-десяти-членний циклоалкіл або три-десяти-членний гетероциклоалкіл, де один атом одного або більше додаткових кілець також є атомом три-десяти-членного гетероциклоалкілу. Приклади спірогетероциклоалкілу включають біциклічні та трициклічні кільцеві системи, такі як 2-окса-7-азаспіро[3.5]нонаніл, 2-окса-6-азаспіро[3.4]октаніл та 6-окса-1-азаспіро[3.3]гептаніл.

Термін "гетероцикліл", "гетероцикл" або "гетероциклічний" відноситься до монорадикальної або бірадикальної насиченої або ненасиченої групи, що має одне кільце або декілька конденсованих кілець, що має від 3 до 12 атомів вуглецю, від 1 до 6 гетероатомів або від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, сірки, фосфору та/або кисню, у кільці. Якщо група не закінчує молекулу, вона є бірадикалом та тлумачиться як така, тобто також називається гетероцикліленом або гетероцикленом.

Термін "гетероцикліл" включає гетероциклоалкенільні групи (тобто гетероциклільну групу, що має щонайменше один подвійний зв'язок), місткові гетероциклільні групи, конденсовані гетероциклільні групи та спірогетероциклільні групи. Гетероцикліл може являти собою одне кільце або декілька кілець, де декілька кілець можуть бути конденсованими, зв'язаними містком або спіроциклічними. Будь-яке неароматичне кільце, що містить щонайменше один гетероатом, вважається гетероциклілом, незалежно від приєднання (тобто воно може бути зв'язано через атом вуглецю або гетероатом). Крім того, мається на увазі, що термін "гетероцикліл" охоплює будь-яке неароматичне кільце, що містить щонайменше один гетероатом, причому це кільце може бути конденсоване з арильним або гетероарильним кільцем, незалежно від приєднання до решти молекули. Гетероцикліл може містити одну або більше (наприклад, одну або дві) оксо-та/або тіоксогруп.

Приклади гетероциклічних груп включають, не обмежуючись перерахованим, 2,5-діазаспіро[3.4]октан-6-он (наприклад, сполука 1), азетидин (наприклад, сполука 2), 2,6-діазаспіро[3.3]гептан (наприклад, сполука 4), піролідин-2-он (наприклад, сполука 6), тетрагідрофуран (наприклад, сполука 11), піролідин (наприклад, сполука 17), піперидин-2-он (наприклад, сполука 36), піперазин-2-он (наприклад, сполука 41), 5-окса-2,7-діазаспіро[3.4]октан-6-он (наприклад, сполука 50), 3-азабіцикло[3.1.0]гексан (наприклад, сполука 52), 2-азабіцикло[2.1.1]гексан (наприклад, сполука 53), тетрагідро-2H-піран (наприклад, сполука 55), 2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-он (наприклад, сполука 61), 4,5-дигідро-1H-імідазол (наприклад, сполука 114), 1,4,5,6-тетрагідропіримідин (наприклад, сполука 119), піперидин (наприклад, сполука 158), 1,2,4-оксадіазол-5(2H)-он (наприклад, сполука 161), 2,5,7-триазаспіро[3.4]октан-6-он (наприклад, сполука 168), 2,7-діазаспіро[4.4]нонан-3-он (наприклад, сполука 193), 1,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-он (наприклад, сполука 197), 2-азаспіро[4.4]нонан-3-он (наприклад, сполука 202), 1,8-діазаспіро[4.5]декан-2-он (наприклад, сполука 203), 2-азаспіро[3.3]гептан (наприклад, сполука 208), оксазолідин-2-он (наприклад, сполука 210), октагідроциклопента[b]пірол (наприклад, сполука 216), октагідроциклопента[c]пірол (наприклад,

сполука 230), 2-окса-7-азаспіро[4.4]нонан-1-он (наприклад, сполука 232), 6-окса-2-азаспіро[3.4]октан (наприклад, сполука 234), піперазин (наприклад, сполука 250), 1,1-діоксотетрагідротіофен (наприклад, сполука 286), гексагідропіроло[3,4-b]пірол-6(1H)-он (наприклад, сполука 287), 1,3,8-триазаспіро[4.5]декан-2,4-діон (наприклад, сполука 290), 2-метил-1,3,7-триазаспіро[4.5]дец-2-ен-4-он (наприклад, сполука 291), 1,3,7-триазаспіро[4.4]нонан-2,4-діон (наприклад, сполука 292), 1,3,7-триазаспіро[4.5]декан-2,4-діон (наприклад, сполука 293), 6-азаспіро[3.4]октан (наприклад, сполука 298), 1-тіа-6-азаспіро[3.3]гептан-1,1-діоксид (наприклад, сполука 301), піридин-2(1H)-он (наприклад, сполука 305), ізотіазолідин-1,1-діоксид (наприклад, сполука 306), тіетан-1,1-діоксид (наприклад, сполука 311), гексагідропіроло[3,4-b]пірол-2(1H)-он (наприклад, сполука 312), 2,5,7-триазаспіро[3.4]октан-6,8-діон (наприклад, сполука 313), 3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-он (наприклад, сполука 324), 5-азаспіро[2.4]гептан-4-он (наприклад, сполука 331), оксетан (наприклад, сполука 333), морфолін (наприклад, сполука 351), 2-тіаспіро[3.3]гептан-2,2-діоксид (наприклад, сполука 363), гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он (наприклад, сполука 388), піролідин-2,5-діон (наприклад, сполука 403), 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин (наприклад, сполука 414) та 1,3-діоксолан (наприклад, сполука 433).

"Ацил" відноситься до групи $-C(=O)R$, де R являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероалкіл або гетероарил; кожен з яких може бути необов'язково заміщеним, як визначено у даному документі. Приклади ацилу включають форміл, ацетил, циклогексилкарбоніл, циклогексилметилкарбоніл та бензоіл.

Термін "N-алкільований" означає, що алкільна група заміщена одним з атомів водню монозаміщеного аміну або дизаміщеної аміногрупи, або тризаміщеної аміногрупи. Коли алкілювання відбувається по тризаміщеній аміногрупі, утворюється сіль алконію, тобто на атомі азоту створюється позитивний заряд. N-алкілювання звичайно зв'язано з заміщенням алкілом біля кільцевого атому азоту.

Термін "ціано" відноситься до групи $-CN$.

Термін "оксо" відноситься до групи $=O$.

Термін "карбокси" відноситься до групи $-C(O)OH$.

Термін "складний ефір" або "карбоксильний складний ефір" відноситься до групи $-C(O)OR$, де R являє собою алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл, який може бути необов'язково додатково заміщений, наприклад, алкілом, алкокси, галогеном, CF_3 , аміно, заміщеним аміно, ціано або $-S(O)_yR^z$, де R^z являє собою алкіл, арил або гетероарил, а у дорівнює 0, 1 або 2.

Термін "заміщений аміно" відноситься до групи $-NRR$, де кожен R незалежно являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним, або групу, як описано або проілюстровано у даному документі, або де обидві групи R з'єднані з утворенням гетероциклічної групи (наприклад, морфоліно), як описано або проілюстровано у даному документі, яка також може бути необов'язково заміщеною.

Термін "амідо" відноситься до групи $-C(O)NRR$, де кожен R незалежно являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним, або групу, як описано або проілюстровано у даному документі, або де обидві групи R з'єднані з утворенням гетероциклічної групи (наприклад, морфоліно), як описано або проілюстровано у даному документі, яка також може бути необов'язково заміщеною.

Термін "сульфоксид" відноситься до групи $-S(O)R$, де R являє собою алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним.

Термін "сульфон" відноситься до групи $-S(O)_2R$, де R являє собою алкіл, циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, кожен з яких може бути необов'язково заміщеним.

У контексті даного документу терміни "алкілциклоалкіл", "алкіларил", "алкілгетероарил" та "алкілгетероцикліл" призначені для позначення циклоалкільної, арильної, гетероарильної або гетероциклільної групи, яка зв'язана з рештою молекули через алкільний фрагмент, де терміни "алкіл", "циклоалкіл", "арил", "гетероарил" та "гетероцикліл" приймають значення, як визначено у даному документі. Приклади алкіларильних груп включають бензил, фенетил та тому подібне.

"Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що описана далі подія або обставина може відбуватися або не відбуватися, та опис включає випадки, коли зазначена подія або обставина відбувається, та випадки, коли вона не відбувається.

Можуть використовуватися деякі звичайно використовувані альтернативні хімічні назви. Наприклад, двовалентна група, така як двовалентна "алкільна" група, двовалентна "арильна" група і т. д., також може називатися "алкіленовою" групою або "алкіленільною" групою, "ариленовою" групою або "ариленільною" групою, відповідно. Крім того, якщо явно не вказано

інше, коли комбінації груп названі у даному документі як один фрагмент, наприклад, арилалкіл, остання згадана група містить атом, шляхом якого фрагмент приєднаний до решти молекули.

Коли група представлена зв'язком, декілька суміжних груп, однакових або різних, коли вони представлені зв'язками, утворюють одинарний зв'язок. Наприклад, група " $L^1-V^1-L^2$ -" утворює

одинарний зв'язок, якщо кожна з L^1 , V^1 та L^2 являє собою зв'язок.

Якщо дана група (фрагмент) описана у даному документі як приєднана до другої групи, а сайт приєднання не вказаний явним чином, дана група може бути приєднана у будь-якому доступному сайті даної групи або до будь-якого доступного сайту другої групи. Наприклад, у "алкілзаміщеному фенілі" у випадку, коли сайти приєднання не вказані явно, будь-який

доступний сайт алкільної групи може бути приєднаний до будь-якого доступного сайту фенільної групи. У цьому відношенні "доступний сайт" являє собою сайт групи, у якому водень групи може бути замінений замісником.

"Ізмери" являють собою різні сполуки, що мають однакову молекулярну формулу. Ізмери включають стереоізмери, енантіомери та діастереомери.

"Стереоізмери" являють собою ізмери, які відрізняються тільки розташуванням атомів у просторі.

"Енантіомери" являють собою пару стереоізомерів, які є дзеркальними відбиттями один іншого, що не співпадають при накладанні. Суміш пари енантіомерів у співвідношенні 1:1 являє собою "рацемічну" суміш. Термін "(±)" використовується для позначення рацемічної суміші, де це доцільно.

"Діастереоізмери" являють собою стереоізмери, що містять щонайменше два асиметричні атоми, але не є дзеркальними відбиттями один іншого.

Сполуки відповідно до винаходу можуть мати один або більше асиметричних центрів та можуть бути отримані у вигляді рацемічної суміші або у вигляді окремих енантіомерів або діастереоізомерів. Кількість стереоізомерів, присутніх у будь-якій окремо взятій сполуці даної формули, залежить від кількості присутніх асиметричних центрів (можливо 2^n стереоізомерів, де n - кількість асиметричних центрів). Індивідуальні стереоізмери можуть бути отримані розділенням рацемічної або нерацемічної суміші проміжного продукту на деякій підходящій стадії синтезу або розділенням сполуки звичайними способами. Індивідуальні стереоізмери (включаючи індивідуальні енантіомери та діастереоізмери), а також рацемічні та нерацемічні суміші стереоізомерів включені у обсяг даного винаходу, та мається на увазі, що всі з них охоплюються структурами даного опису, якщо спеціально не вказано інше.

Абсолютна стереохімія визначається у відповідності з R-S-номенклатурою Кана-Інгольда-Прелога. Коли сполука являє собою чистий енантіомер, стереохімія біля кожного хірального атому вуглецю може бути позначена за допомогою R- або S-. Розділена сполука, абсолютна конфігурація якої невідома, може бути позначена (+) або (-) в залежності від напрямку (правообертальна або лівообертальна), у якому вона обертає площину поляризованого світла на довжині хвилі D-лінії натрію.

Деякі сполуки існують у вигляді таутомерних ізомерів. Таутомерні ізомери знаходяться у рівновазі один з іншим. Наприклад, амідовмісні сполуки можуть існувати у рівновазі з таутомерними формами імідової кислоти. Незалежно від того, який таутомер показаний, та незалежно від природи рівноваги між таутомерами фахівця у даній галузі техніки ясно, що сполуки включають таутомерні форми як амідів, так і імідової кислоти. Таким чином, мається на увазі, що амід-вмісні сполуки включають їх таутомерні форми імідової кислоти. Аналогічно, мається на увазі, що сполуки, що містять імідинову кислоту, включають їх таутомерні форми амідів.

Термін "сольват" відноситься до комплексу, утвореного об'єднанням сполуки формули (I) або будь-якої іншої формули, розкритої у даному документі, та розчиннику.

Термін "гідрат" відноситься до комплексу, утвореного об'єднанням сполуки формули (I) або будь-якої формули, розкритої у даному документі, та води.

Термін "проліки" відноситься до сполук формули (I) або похідних формули (I), розкритих у даному документі, які включають хімічні групи, які *in vivo* можуть бути перетворені та/або можуть бути відщеплені від решти молекули із забезпеченням активного лікарського засобу. Їх фармацевтично прийнятні солі або їх біологічно активні метаболіти проліків сполуки формули (I) також входять у обсяг даного винаходу.

Мається на увазі, що будь-яка формула або структура, приведена у даному документі, включаючи формулу (I) або будь-яку формулу, розкриту у даному документі, являють собою немічені форми, а також мічені ізотопами форми сполук. Мічені ізотопами сполуки мають структури, зображені приведеними у даному документі формулами, за виключенням того, що один або більше (наприклад, від одного до трьох або від одного до п'яти) атомів замінені

ізотопом, що має вибрану атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, які можуть бути включені у сполуки відповідно до винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як, не обмежуючись перерахунком, ^2H (дейтерій, D), ^3H (тритій), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl та ^{125}I . Різним чином мічені ізотопами сполуки відповідно до даного винаходу, наприклад, сполуки, у які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H , ^{13}C та ^{14}C , входять у обсяг даного винаходу. Такі мічені ізотопами сполуки можуть бути корисні у дослідженнях метаболізму, дослідженнях кінетики реакцій, методах виявлення або візуалізації, таких як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) або однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ), включаючи аналізи розподілу лікарських засобів або субстратів у тканинах, або при лікуванні пацієнтів. Такі мічені ізотопами аналоги сполук відповідно до даного винаходу також можуть бути придатні для лікування захворювань, описаних у даному документі, оскільки вони можуть забезпечувати покращені фармакокінетичні та/або фармакодинамічні властивості у порівнянні з неміченими формами тих же сполук. Такі мічені ізотопами форми сполук або аналоги сполук, описаних у даному документі, входять у обсяг даного винаходу. Спеціаліст у даній галузі техніки здатен приготувати та використовувати такі ізотопно-мічені форми, слідуючи процедурам ізотопного мічення сполук або частин сполук, щоб отримати ізотопно- або радіоактивно-мічені аналоги сполук, описаних у даному документі.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" окремо взятої сполуки відноситься до солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості даної сполуки та які не є небажаними з біологічної або іншої точки зору. Фармацевтично прийнятні солі приєднання основ можуть бути отримані з неорганічними та органічними основами. Солі, отримані з неорганічними основами, включають, виключно для прикладу, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію та магнію. Солі, отримані з органічними основами, включають, не обмежуючись перерахунком, солі первинних, вторинних та третинних амінів, таких як алкіламіни, діалкіламіни, триалкіламіни, заміщені алкіламіни, ди(заміщені алкіл)аміни, три(заміщені алкіл)аміни, алкеніламіни, діалкеніламіни, триалкеніламіни, заміщені алкеніламіни, ди(заміщені алкеніл)аміни, три(заміщені алкеніл)аміни, циклоалкіламіни, ди(циклоалкіл)аміни, три(циклоалкіл)аміни, заміщені циклоалкіламіни, дизаміщені циклоалкіламіни, тризаміщені циклоалкіламіни, циклоалкеніламіни, ди(циклоалкеніл)аміни, три(циклоалкеніл)аміни, заміщені циклоалкеніламіни, дизаміщені циклоалкеніламіни, тризаміщені циклоалкеніламіни, ариламіни, діариламіни, триариламіни, гетероариламіни, дигетероариламіни, тригетероариламіни, гетероциклічні аміни, дигетероциклічні аміни, тригетероциклічні аміни, змішані ди- та триаміни, де щонайменше два з замісників аміну є різними та вибрані з алкілу, заміщеного алкілу, алкенілу, заміщеного алкенілу, циклоалкілу, заміщеного циклоалкілу, циклоалкенілу, заміщеного циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклу та т. п. Також включені аміни, у яких два або три замісники разом з атомом азоту аміногрупи утворюють гетероциклічну або гетероарильну групу. Аміни мають загальну структуру $\text{N}(\text{R}^{30})(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})$, де у монозаміщених амінів два з трьох замісників біля азоту (R^{30} , R^{31} та R^{32}) являють собою водень, у дизаміщених амінів один з трьох замісників біля азоту (R^{30} , R^{31} та R^{32}) являють собою водень, тоді як у тризаміщених амінів жоден з трьох замісників біля азоту (R^{30} , R^{31} та R^{32}) не являє собою водень. R^{30} , R^{31} та R^{32} вибрані з множини замісників, таких як водень, необов'язково заміщений алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл і т. п.

Конкретні приклади підходящих амінів включають, виключно для прикладу, ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, три(ізопропіл)амін, три(н-пропіл)амін, етаноламін, діетаноламін, 2-диметиламіноетанол, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, N-алкілглюкаміни, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, морфолін, N-етилпіперидин і т. п.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот можуть бути отримані з неорганічними та органічними кислотами. Соли, отримані з неорганічними кислотами, включають соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту і т. п. Солі, отримані з органічними кислотами, включають оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколеву кислоту, піровиноградну кислоту, щавлеву кислоту, яблучну кислоту, малонову кислоту, бурштинову кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, коричну кислоту, мигдальну кислоту, метансульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, саліцилову кислоту та т. п.

У контексті даного документу термін "фармацевтично прийнятний носій" або "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" включає будь-які можливі розчинники, дисперсійні середовища, покриття, антибактеріальні та протигрибкові агенти, ізотонічні та уповільнюючі абсорбцію агенти і т. п. Використання таких середовищ та агентів для фармацевтично активних речовин добре відоме у даній галузі техніки. За виключенням

випадків, коли будь-яке звичайне середовище або агент несумісні з активним інгредієнтом, або якщо інше не вказано у даному документі, передбачається їх використання у терапевтичних композиціях. У композиції також можуть бути включені додаткові активні інгредієнти.

Термін "протираковий агент" означає будь-який лікарський засіб, ефективний при лікуванні злоякісного або ракового захворювання. Ефективність може означати інгібування, часткову або повну ремісію, продовження життя, покращення якості життя або виживання. Існує декілька основних класів протиракових лікарських засобів, включаючи хімічні композиції, розкриті у даному документі або відомі спеціалісту у даній галузі техніки, наприклад, інгібітори PD-1, PD-L1, взаємодії PD-1/PD-L1, алкілюючі агенти, антиметаболіти, продукти природного походження та гормони.

Термін "додатковий протираковий агент" у контексті даного документу означає застосування або комбінацію другого, третього, четвертого, п'ятого і т. д. протиракового агента(ів) на додаток до сполуки формули (I), розкритої у даному документі.

Термін "протиракова терапія" означає будь-які відомі у даний час терапевтичні методи лікування раку.

Термін "блокуючий агент" або "інгібітори імунних контрольних точок" відноситься до класів імунних агентів для застосування у онкології, інгібуючих PD-1, PD-L1 або взаємодію PD-1/PD-L1.

Термін "лікування" або "лікувати" означає будь-яке введення сполуки або сполук відповідно до даного винаходу суб'єкту (наприклад, людині), що має стан або захворювання, розкриті у даному документі, або має схильність до його розвитку, з метою: 1) попередження або захисту від зазначеного захворювання або стану, тобто, попередження розвитку клінічних симптомів; 2) пригнічення зазначеного захворювання або стану, тобто, зупинки або пригнічення розвитку клінічних симптомів; або 3) полегшення зазначеного захворювання або стану, тобто, забезпечення ослаблення клінічних симптомів. У деяких варіантах здійснення термін "лікування" або "лікувати" відноситься до полегшення захворювання або стану або до забезпечення ослаблення клінічних симптомів.

У контексті даного документу термін "попередження" відноситься до профілактичного лікування пацієнта, який цього потребує. Профілактичне лікування може бути досягнуте шляхом надання підходящої дози терапевтичного агента суб'єкту, що має ризик розвитку захворювання, таким чином, по суті, попереджаючи маніфестацію захворювання. Наявність генетичної мутації або схильність до мутації може бути неможливо змінити. Однак профілактичне лікування (попередження) у контексті даного документу здатне попереджувати/полегшувати симптоми або клінічні наслідки захворювання, яке виникло внаслідок такої генетичної мутації або схильності.

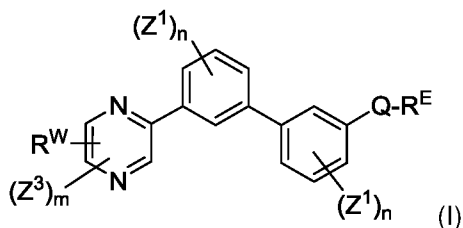
Спеціалістам у даній галузі техніки буде зрозуміло, що у медицині людини не завжди можна відрізнити "попередження" від "пригнічення", оскільки первинна індукуюча подія або події можуть бути невідомими, прихованими, або пацієнт може бути встановлений як такий значно пізніше виникнення події або подій. Отже, у контексті даного документу мається на увазі, що термін "профілактика" є елементом "лікування", що охоплює як "попередження", так і "пригнічення", як визначено у даному документі. Мається на увазі, що термін "захист" у контексті даного документу означає "профілактику".

Термін "пацієнт" звичайно відноситься до "ссавця", що включає, не обмежуючись перерахованим, людину, мавп, кроликів, мишей, домашніх тварин, таких як собаки та кішки, сільськогосподарських тварин, таких як корови, коні або свині, та лабораторних тварин. У деяких варіантах здійснення термін "пацієнт" відноситься до людини, яка потребує лікування, як визначено у даному документі.

Сполуки

У даному документі запропоновані сполуки, що виконують функцію інгібіторів PD-1, інгібіторів PD-L1 та/або інгібіторів взаємодії PD-1/PD-L1, способи застосування таких сполук та композиції, що містять такі сполуки, необов'язково у комбінації з одним або більше додатковими протираковими агентами або видами терапії. У всіх варіантах здійснення, що обговорюються у даному документі, де група або змінна зустрічається більше одного разу, мається на увазі, що зазначена група або змінна незалежно вибрані з наступного переліку. Також передбачається, що усі варіанти здійснення, що відносяться до сполук, включають будь-яку їх фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів, сольват, проліки або таутомер.

У одному з варіантів здійснення запропонована сполука формули (I):



де:

кожен n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен Z^1 незалежно являє собою галоген, $-OR^a$, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$ галогеналкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{2-6}$ алкініл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл, $-C_{3-8}$ циклоалкіл або $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкіл;

де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна та циклоалкільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогену та ціано;

Q являє собою арил, гетероарил або гетероциклі, де арильна, гетероарильна та гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, оксо, $-OR^a$, $-SR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-O-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу та R^N ;

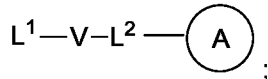
де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогену, ціано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкіл CN , $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ та $-C_{3-8}$ циклоалкілу; та де гетероарильна або гетероциклільна група може бути окислена по атому азоту з утворенням N-оксиду або окислена по атому сірки з утворенням сульфоксиду або сульфону;

m дорівнює 0, 1 або 2;

кожен Z^3 незалежно являє собою галоген, оксо, $-OR^a$, SR^a , N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-O-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{2-6}$ алкініл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-8}$ циклоалкіл, $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл та R^N ;

де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогену, ціано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкіл CN , $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ та $-C_{3-8}$ циклоалкілу;

кожен R^N незалежно являє собою $-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^1$, $-S-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , або



де

L^1 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $S(O)$ або $S(O)_2$;

V незалежно вибраний з групи, що складається зі зв'язку, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу та C_{2-6} алкінілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна група необов'язково незалежно заміщена $-OR^a$, галогеном, ціано, NR^aR^b та $-C_{3-8}$ циклоалкілом;

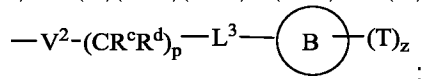
L^2 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $S(O)$ або $S(O)_2$;

кільце A незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;

де циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогену, ціано, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-O-C_{1-6}$ галогеналкілу, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкіл CN , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} циклоалкілу та C_{1-6} алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна група необов'язково незалежно заміщена $-OR^a$, галогеном, ціано, NR^aR^b та $-C_{3-8}$ циклоалкілом;

- кожен з R^E та R^W незалежно являє собою $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$, або



10

де:

V^2 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)NR^a$, $NR^aC(O)$, $S(O)_2NR^1$ або $NR^aS(O)_2$;

L^3 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)NR^a$, $NR^aC(O)$, $S(O)_2NR^1$ або $NR^aS(O)_2$;

15

кільце B незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;

T незалежно являє собою H, $-OR^a$, $(CH_2)_qNR^1R^2$, $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ або $(CH_2)_qC(O)R^e$;

p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

u дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

20

z дорівнює 0, 1, 2 або 3; та

де алкільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група у R^E та R^W необов'язково заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з NR^aR^b , галогену, ціано, оксо, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкілOH, $-C_{3-8}$ циклоалкілу та $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

25

за умови, що щонайменше один з V^2 , L^3 , кільця B та T містить атом азоту;

кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-8}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкеніл $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ та C_{1-6} алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

30

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^a$, $-CN$, $-NO_2$, галогену, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, C_{3-8} циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ та $-C_{1-6}$ алкіл $NR^aC(O)R^b$;

35

кожен R^2 незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a , $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$ та $-C_{2-6}$ алкеніл $C(O)OR^a$;

40

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^a$, $-CN$, галогену, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкіл $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ та $-NR^aC(O)R^b$;

45

або R^1 та R^2 об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-OR^a$, $-CN$, галогену, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкіл $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, та C_{1-6} алкіл $S(O)_2NR^aR^b$;

55

кожен R^3 незалежно являє собою H, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, $-C_{1-6}$ алкіларил, $-C_{1-6}$ алкілгетероарил, $-C_{1-6}$ алкілгетероцикліл, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a , $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$ або $-C_{2-6}$ алкеніл $C(O)OR^a$;

кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

або R^a та R^b можуть об'єднуватися з утворенням кільця, що складається з 3-8 атомів кільця, що являють собою C, N, O або S; де зазначене кільце необов'язково заміщене 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^f$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкіл OR^f , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ та $-NR^fC(O)R^g$;

кожен R^c незалежно вибраний з групи, що складається з H, OH, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^d незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

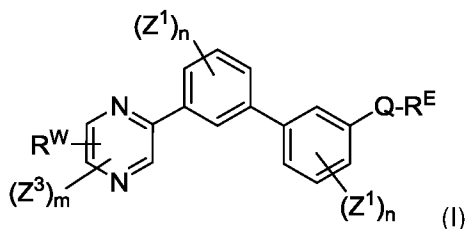
кожен R^e незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-O-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-O$ -арилу, $-O$ -гетероарилу, $-O$ -гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^f$ та $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^fR^g$;

кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер.

У даному винаході додатково запропонована сполука формули (I):



де:

кожен n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен Z^1 незалежно являє собою галоген, $-OR^a$, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$ галогеналкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{2-6}$ алкініл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл, $-C_{3-8}$ циклоалкіл або $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкіл;

де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна та циклоалкільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогену та ціано;

Q являє собою арил, гетероарил або гетероцикліл, де арильна, гетероарильна та гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, оксо, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу та R^N ;

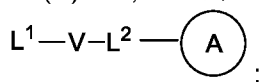
де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогену, ціано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкіл CN , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ та $-C_{3-8}$ циклоалкілу; та де гетероарильна або гетероциклільна група може бути окислена по атому азоту з утворенням N-оксиду або окислена по атому сірки з утворенням сульфоксиду або сульфону;

m дорівнює 0, 1 або 2;

кожен Z³ незалежно являє собою галоген, оксо, -OR^a, N₃, NO₂, -CN, -NR¹R², -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR¹R², -OC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкіл, -C₂₋₆ алкеніл, -C₂₋₆ алкініл, -O-C₁₋₆ алкіл, -C₃₋₈ циклоалкіл, -C₁₋₆ алкілC₃₋₈ циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл та R^N;

де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -NO₂, N₃, -OR^a, галогену, ціано, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆ алкілCN, -C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b та -C₃₋₈ циклоалкілу;

кожен R^N незалежно являє собою -C₁₋₆ алкілNR¹R², -O-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C₁₋₆ алкілOC₁₋₆ алкілNR¹R², -NR^a-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C₁₋₆ алкілC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆ алкілC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆ алкілC(O)OR¹, -S-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C₁₋₆ алкілOR^a, або



де

L¹ незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a, S, S(O) або S(O)₂;

V незалежно вибраний з групи, що складається зі зв'язку, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу та C₂₋₆алкінілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна група необов'язково незалежно заміщена -OR^a, галогеном, ціано, NR^aR^b та -C₃₋₈ циклоалкілом;

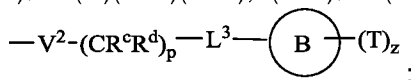
L² незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a, S, S(O) або S(O)₂;

кільце A незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;

де циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -NO₂, N₃, -OR^a, галогену, ціано, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, -C₂₋₆алкенілу, -C₂₋₆ алкінілу, -O-C₁₋₆ галогеналкілу, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆ алкілCN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, C₃₋₈циклоалкілу та C₁₋₆алкілC₃₋₈ циклоалкілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна група необов'язково незалежно заміщена -OR^a, галогеном, ціано, NR^aR^b та -C₃₋₈ циклоалкілом;

кожен з R^E та R^W незалежно являє собою -NR¹R², -C₁₋₆ алкілNR¹R², -O-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C₁₋₆ алкілOC₁₋₆алкілNR¹R², -NR^a-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C₁₋₆ алкілN⁺R¹R²R³, -S-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C(O)NR¹R², -S(O)₂R^a, -(CH₂)_uS(O)₂NR¹R², -(CH₂)_uNR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂NR^aC₁₋₆ алкілNR¹R², -NR^aS(O)₂C₁₋₆ алкілNR¹R², -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_uN⁺R¹R²O⁻, -(CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d, -(CH₂)_uP⁺R^cR^dO⁻, -(CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d], -(CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c), -(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a), або



де:

V² незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹ або NR^aS(O)₂;

L³ незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹ або NR^aS(O)₂;

кільце B незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;

T незалежно являє собою H, -OR^a, (CH₂)_qNR¹R², (CH₂)_qNR^aC(O)R^e або (CH₂)_qC(O)R^e;

p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

u дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

z дорівнює 0, 1, 2 або 3; та

де алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл у R^E або R^W необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з NR^aR^b, галогену, ціано, оксо, -OR^a, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ алкілNR^aR^b, -C₁₋₆ алкілОН, -C₃₋₈ циклоалкілу та -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу;

за умови, що щонайменше один з V², L³, кільця B та T містить атом азоту;

кожен R¹ незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₈ алкілу, -C₂₋₆ алкенілу, -C₂₋₆ алкінілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, арилу, гетероарила, гетероциклілу, -C₁₋₆ алкіларилу, -C₁₋₆

алкілгетероарилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-C_{2-6}$ алкенілC(O)OR^a, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ та C_{1-6} алкілC₃₋₈циклоалкілу;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^a$, $-CN$, галогену, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкілNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂NR^aR^b, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)NR^aS(O)₂R^b, $-NR^aC(O)R^b$ та $-C_{1-6}$ алкілNR^aC(O)R^b;

кожен R² незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл-OR^a, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a та $-C_{2-6}$ алкенілC(O)OR^a;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^a$, $-CN$, галогену, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкілC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂NR^aR^b, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ та $-NR^aC(O)R^b$;

або R¹ та R² об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкілC(O)R^a, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$ та $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂NR^aR^b;

кожен R³ незалежно являє собою H, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{3-6}$ циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, $-C_{1-6}$ алкіларил, $-C_{1-6}$ алкілгетероарил, $-C_{1-6}$ алкілгетероцикліл, $-C_{2-6}$ алкіл-OR^a, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a або $-C_{2-6}$ алкенілC(O)OR^a;

кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

або R^a та R^b можуть об'єднуватися з утворенням кільця, що складається з 3-8 атомів кільця, що являють собою C, N, O або S; де зазначене кільце необов'язково заміщене 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^f$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкілOR^f, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^f, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^f, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкілNR^fR^g, $-C(O)NR^fR^g$, C_{1-6} алкілC(O)NR^fR^g, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂R^f, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂NR^fR^g, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ та $-NR^fC(O)R^g$;

кожен R^c незалежно вибраний з групи, що складається з H, OH, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈ циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^d незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

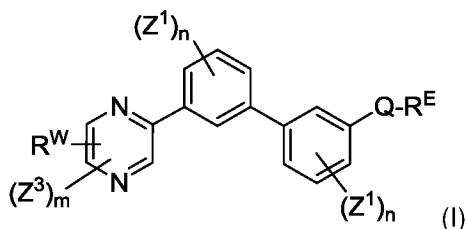
кожен R^e незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-O-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-O$ -арилу, $-O$ -гетероарилу, $-O$ -гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкілNR^fR^g, $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)NR^fR^g, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂R^f та $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂NR^fR^g;

кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈ циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈ циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер.

У окремих варіантах здійснення запропонована сполука формули (I):



де:

кожен n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

5 кожен Z^1 незалежно являє собою галоген, $-OR^a$, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$ галогеналкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{2-6}$ алкініл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл, моноциклічний $-C_{3-8}$ циклоалкіл або моноциклічний $-C_{1-6}$ алкіл $-C_{3-8}$ циклоалкіл;

де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна та циклоалкільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогену та ціано;

10 Q являє собою моноциклічний арил, моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикліл, де кожен

Q являє собою моноциклічну групу, необов'язково заміщену 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, оксо, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкіл $-C_{3-8}$ циклоалкілу, моноциклічного арилу та R^N ;

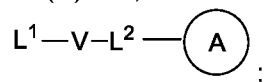
де алкільна, алкенільна, алкінільна, моноциклічна C_{3-8} циклоалкільна або моноциклічна арильна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогену, ціано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкілCN, $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ та моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу; та де моноциклічна гетероарильна або моноциклічна гетероциклільна група може бути окислена по атому азоту з утворенням N-оксиду або окислена по атому сірки з утворенням сульфоксиду або сульфону;

25 m дорівнює 0, 1 або 2;

кожен Z^3 незалежно являє собою галоген, оксо, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{2-6}$ алкініл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, моноциклічний $-C_{3-8}$ циклоалкіл, моноциклічний $-C_{1-6}$ алкіл $-C_{3-8}$ циклоалкіл, моноциклічний арил та R^N ;

де алкільна, алкенільна, алкінільна, моноциклічна C_{3-8} циклоалкільна або моноциклічна арильна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогену, ціано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкілCN, $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ та моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу;

кожен R^N незалежно являє собою $-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^1$, $-S-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , або



де

L^1 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, S(O) або S(O)₂;

V незалежно вибраний з групи, що складається зі зв'язку, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу та C_{2-6} алкінілу;

45 де алкільна, алкенільна або алкінільна група необов'язково незалежно заміщена $-OR^a$, галогеном, ціано, NR^aR^b та моноциклічним $-C_{3-8}$ циклоалкілом;

L^2 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, S(O) або S(O)₂;

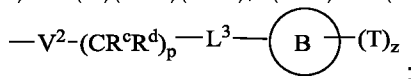
кільце A незалежно являє собою моноциклічний циклоалкіл, моноциклічний арил, моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикліл;

50 де моноциклічна циклоалкільна, моноциклічна арильна, моноциклічна гетероарильна або моноциклічна гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогену, ціано, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$

галогеналкілу, -C₂₋₆алкенілу, -C₂₋₆ алкінілу, -O-C₁₋₆ галогеналкілу, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆ алкілCN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)OR^a, -C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, моноциклічного C₃₋₈циклоалкілу та моноциклічного C₁₋₆алкілC₃₋₈циклоалкілу;

5 де алкільна, алкенільна або алкінільна група необов'язково незалежно заміщена -OR^a, галогеном, ціано, NR^aR^b та моноциклічним -C₃₋₈циклоалкілом;

кожен з R^E та R^W незалежно являє собою -NR¹R², -C₁₋₆ алкілNR¹R², -O-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C₁₋₆ алкілOC₁₋₆алкілNR¹R², -NR^a-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C₁₋₆ алкілN⁺R¹R²R³, -S-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C(O)NR¹R², -S(O)₂R^a, -(CH₂)_uS(O)₂NR¹R², -(CH₂)_uNR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂NR^aC₁₋₆ алкілNR¹R², -NR^aS(O)₂C₁₋₆ алкілNR¹R², -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_uN⁺R¹R²O⁻, -(CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d, -(CH₂)_uP⁺R^cR^dO⁻, -(CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d], -(CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c)₂, -(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a), або



де:

15 V² незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹ або NR^aS(O)₂;

L³ незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹ або NR^aS(O)₂;

20 кільце B незалежно являє собою моноциклічний циклоалкіл, моноциклічний арил, моноциклічний гетероарил, моноциклічний гетероцикліл або спіроциклічний гетероцикліл;

T незалежно являє собою H, -OR^a, (CH₂)_qNR¹R², (CH₂)_qNR^aC(O)R^e або (CH₂)_qC(O)R^e;

p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

u дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

25 z дорівнює 0, 1, 2 або 3; та

де алкіл, моноциклічний циклоалкіл, моноциклічний арил, моноциклічний гетероарил, моноциклічний гетероцикліл або спіроциклічний гетероцикліл у R^E або R^W необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з NR^aR^b, галогену, ціано, оксо, -OR^a, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ алкілNR^aR^b, -C₁₋₆ алкілOH, моноциклічного -C₃₋₈циклоалкілу та моноциклічного -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу;

за умови, що щонайменше один з V², L³, кільця B та T містить атом азоту;

кожен R¹ незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₈ алкілу, -C₂₋₆ алкенілу, -C₂₋₆ алкінілу, моноциклічного -C₃₋₆циклоалкілу, моноциклічного арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного -C₁₋₆ алкіларилу, моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероарилу, моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероциклілу, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -C₂₋₆ алкенілC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a та моноциклічного C₁₋₆ алкілC₃₋₈циклоалкілу;

де кожна алкільна, алкенільна, моноциклічна циклоалкільна, моноциклічна арильна, моноциклічна гетероарильна або моноциклічна гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, галогену, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆ алкілOR^a, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, моноциклічного C₃₋₈циклоалкілу, моноциклічного -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆ алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b та -C₁₋₆алкілNR^aC(O)R^b;

кожен R² незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆ алкілу, -C₂₋₆ алкенілу, -C₂₋₆ алкінілу, моноциклічного -C₃₋₆циклоалкілу, моноциклічного арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного -C₁₋₆ алкіларилу, моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероарилу, моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероциклілу, -C₂₋₆ алкіл-OR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a та -C₂₋₆ алкенілC(O)OR^a;

де кожна алкільна, алкенільна, моноциклічна циклоалкільна, моноциклічна арильна, моноциклічна гетероарильна або моноциклічна гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, галогену, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆ алкілOR^a, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, моноциклічного -C₃₋₈циклоалкілу, моноциклічного -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b та -NR^aC(O)R^b;

або R¹ та R², коли вони зв'язані з одним і тим же атомом, можуть об'єднуватися з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням моноциклічної гетероциклільної групи, що необов'язково

містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо-, -C₁₋₆ алкілу, моноциклічного -C₃₋₈ циклоалкілу, -C₂₋₆ алкенілу, -C₂₋₆ алкінілу, -OR^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ алкілOR^a, -C₁₋₆ галогеналкілу, моноциклічного -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкілC(O)R^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b та C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^aR^b;

кожен R³ незалежно являє собою H, -C₁₋₆ алкіл, -C₂₋₆ алкеніл, моноциклічний -C₃₋₆ циклоалкіл, моноциклічний арил, моноциклічний гетероарил, моноциклічний гетероцикліл, -C₁₋₆ алкіларил, моноциклічний -C₁₋₆ алкілгетероарил, моноциклічний -C₁₋₆ алкілгетероцикліл, -C₂₋₆ алкіл-OR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a або -C₂₋₆ алкенілC(O)OR^a;

кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆ алкілу, моноциклічного -C₃₋₈ циклоалкілу, моноциклічного арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, моноциклічного -C₁₋₆ алкіларилу, моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероарилу та моноциклічного -C₁₋₆алкілгетероциклілу;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆ алкілу, моноциклічного -C₃₋₈ циклоалкілу, моноциклічного арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, моноциклічного -C₁₋₆ алкіларилу, моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероарилу та моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероциклілу;

або R^a та R^b, коли вони зв'язані з одним і тим же атомом, можуть об'єднуватися з утворенням моноциклічного кільця, що складається з 3-8 атомів кільця, що являють собою C, N, O або S; де зазначене кільце необов'язково заміщене 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^f, -CN, галогену, -C₁₋₆ алкілOR^f, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, моноциклічного -C₃₋₈ циклоалкілу, моноциклічного -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^f, -C₁₋₆ алкілC(O)R^f, -C(O)OR^f, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^f, -NR^fR^g, -C₁₋₆ алкілNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^f, -S(O)₂NR^fR^g, -C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g та -NR^fC(O)R^g;

кожен R^c незалежно вибраний з групи, що складається з H, OH, -C₁₋₆ алкілу, моноциклічного -C₃₋₈ циклоалкілу, моноциклічного арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного -C₁₋₃ алкілC₃₋₈ циклоалкілу, моноциклічного -C₁₋₆ алкіларилу, моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероарилу та моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероциклілу;

кожен R^d незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆ алкілу, моноциклічного -C₃₋₈ циклоалкілу, моноциклічного арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, моноциклічного -C₁₋₆ алкіларилу, моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероарилу та моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероциклілу;

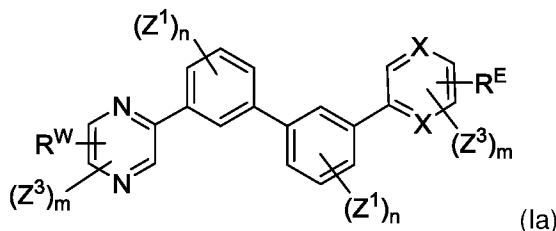
кожен R^e незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆ алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, моноциклічного -C₃₋₈ циклоалкілу, моноциклічного арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного -O-C₃₋₈ циклоалкілу, моноциклічного -O-арилу, моноциклічного -O-гетероарилу, моноциклічного -O-гетероциклілу, моноциклічного -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, моноциклічного -C₁₋₆ алкіларилу, моноциклічного -C₁₋₆алкілгетероарилу, -NR^fR^g, -C₁₋₆ алкілNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^fR^g, -NHS(O)₂R^f, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^f та -C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^fR^g;

кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆ алкілу, моноциклічного -C₃₋₈ циклоалкілу, моноциклічного арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного -C₁₋₃ алкілC₃₋₈ циклоалкілу, моноциклічного -C₁₋₆ алкіларилу, моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероарилу та моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероциклілу;

кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆ алкілу, моноциклічного -C₃₋₈ циклоалкілу, моноциклічного арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного -C₁₋₃ алкілC₃₋₈ циклоалкілу, моноциклічного -C₁₋₆ алкіларилу, моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероарилу та моноциклічного -C₁₋₆ алкілгетероциклілу;

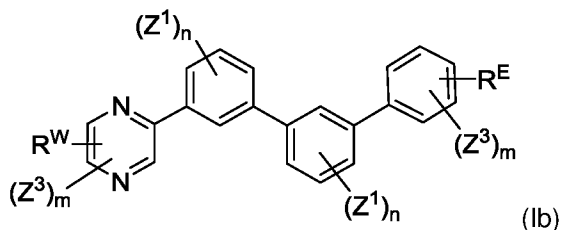
або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер.

Також запропоновані сполуки формули (Ia):

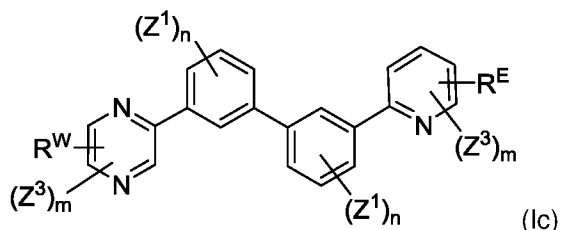


або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, де: кожен X незалежно являє собою CH, CZ³ або N;

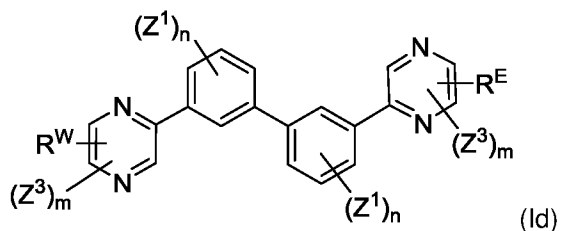
кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2; та
 Z^1 , Z^3 , R^E , R^W та n є такими, як визначено у даному документі.
 Також запропоновані сполуки формули (Ib):



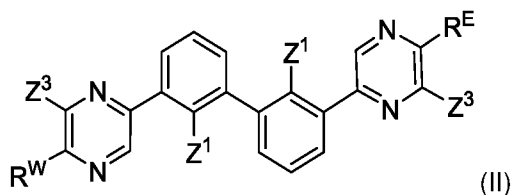
- 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, де:
 кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2; та
 Z^1 , Z^3 , R^E , R^W та n є такими, як визначено у даному документі.
 Також запропоновані сполуки формули (Ic):



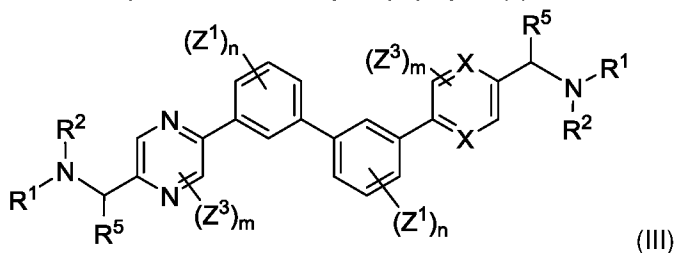
- 10 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, де:
 кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2; та
 Z^1 , Z^3 , R^E , R^W та n є такими, як визначено у даному документі.
 Також запропоновані сполуки формули (Id):



- 15 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, де:
 кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2; та
 Z^1 , Z^3 , R^E , R^W та n є такими, як визначено у даному документі.
 Також запропоновані сполуки формули (II):



- 20 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, де:
 Z^1 , Z^3 , R^E та R^W є такими, як визначено у даному документі.
 Також запропоновані сполуки формули (II):

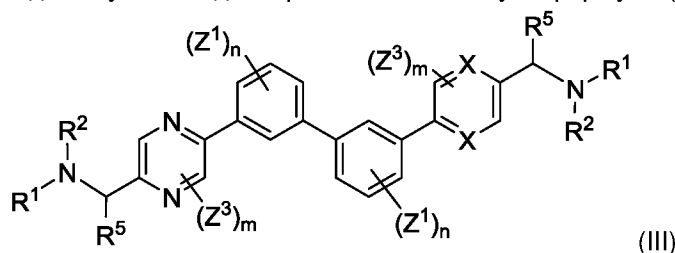


- 25 або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, де:
 кожен X незалежно являє собою CH , CZ^3 або N ;
 кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожен R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з NR^aR^b , галогену, ціано, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкілОН, $-C_{3-8}$ циклоалкілу та $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу; та

R^1 , R^2 , Z^1 , Z^3 , R^E та R^W є такими, як визначено у даному документі.

У даному винаході запропонована сполука формули (III):



де:

кожен X незалежно являє собою CH , CZ^3 або N ;

кожен n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен Z^1 незалежно являє собою галоген, $-OR^a$, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$ галогеналкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{2-6}$ алкініл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл, $-C_{3-8}$ циклоалкіл або $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкіл;

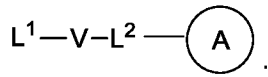
де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна та циклоалкільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогену та ціано;

кожен m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожен Z^3 незалежно являє собою галоген, оксо, $-OR^a$, SR^a , N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-O-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{2-6}$ алкініл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-8}$ циклоалкіл, $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл та R^N ;

де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогену, ціано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкіл CN , $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ та $-C_{3-8}$ циклоалкілу;

кожен R^N незалежно являє собою $-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^1$, $-S-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , або



де

L^1 незалежно являє собою зв'язок, O , NR^a , S , $S(O)$ або $S(O)_2$;

V незалежно вибраний з групи, що складається зі зв'язку, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу та C_{2-6} алкінілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна група необов'язково незалежно заміщена $-OR^a$, галогеном, ціано, NR^aR^b та $-C_{3-8}$ циклоалкілом;

L^2 незалежно являє собою зв'язок, O , NR^a , S , $S(O)$ або $S(O)_2$;

кільце A незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;

де циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогену, ціано, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-O-C_{1-6}$ галогеналкілу, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкіл CN , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} циклоалкілу та C_{1-6} алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна група необов'язково незалежно заміщена $-OR^a$, галогеном, ціано, NR^aR^b та $-C_{3-8}$ циклоалкілом;

кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з H , $-C_{1-8}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкеніл $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ та C_{1-6} алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, -NO₂, галогену, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкілOR^a, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₆галогеналкілу, C₃₋₈циклоалкілу, гетероарили, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)R^b, -C₁₋₆алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -C₁₋₆алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкілS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)NR^b, -C₁₋₆алкілC(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b та -C₁₋₆алкілNR^aC(O)R^b;

кожен R² незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₂₋₆алкенілу, -C₂₋₆алкінілу, -C₃₋₆циклоалкілу, арилу, гетероарили, гетероциклілу, -C₁₋₆алкіларилу, -C₁₋₆алкілгетероарили, -C₁₋₆алкілгетероциклілу, -C₂₋₆алкіл-OR^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a та -C₂₋₆алкенілC(O)OR^a;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, галогену, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкілOR^a, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₆галогеналкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, C₁₋₆алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкілS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b та -NR^aC(O)R^b;

або R¹ та R² об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, -C₂₋₆алкенілу, -C₂₋₆алкінілу, арилу, гетероарили, гетероциклілу, -OR^a, -CN, галогену, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₆алкілOR^a, -C₁₋₆галогеналкілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, C₁₋₆алкілC(O)R^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -C₁₋₆алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, та C₁₋₆алкілS(O)₂NR^aR^b;

кожен R³ незалежно являє собою H, -C₁₋₆алкіл, -C₂₋₆алкеніл, -C₃₋₆циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, -C₁₋₆алкіларил, -C₁₋₆алкілгетероарил, -C₁₋₆алкілгетероцикліл, -C₂₋₆алкіл-OR^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a або -C₂₋₆алкенілC(O)OR^a;

кожен R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з NR^aR^b, галогену, ціано, -OR^a, -C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆галогеналкілу, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₆алкілNR^aR^b, -C₁₋₆алкілОН, -C₃₋₈циклоалкілу та -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу;

кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆галогеналкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, арилу, гетероарили, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіларилу, -C₁₋₆алкілгетероарили та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆галогеналкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, арилу, гетероарили, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіларилу, -C₁₋₆алкілгетероарили та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;

або R^a та R^b можуть об'єднуватися з утворенням кільця, що складається з 3-8 атомів кільця, що являють собою C, N, O або S; де зазначене кільце необов'язково заміщене 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^f, -CN, галогену, -C₁₋₆алкілOR^f, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₆галогеналкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^f, -C₁₋₆алкілC(O)R^f, -C(O)OR^f, -C₁₋₆алкілC(O)OR^f, -NR^fR^g, -C₁₋₆алкілNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, C₁₋₆алкілC(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -C₁₋₆алкілS(O)₂R^f, -S(O)₂NR^fR^g, -C₁₋₆алкілS(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g та -NR^fC(O)R^g;

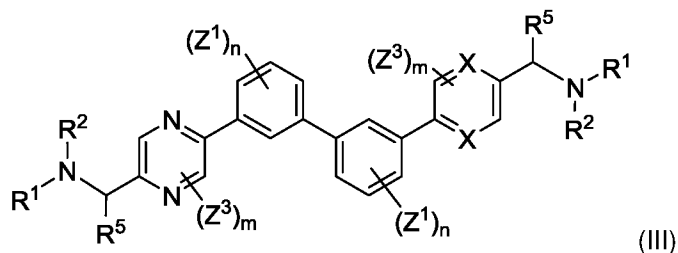
кожен R^c незалежно вибраний з групи, що складається з H, OH, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, арилу, гетероарили, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіларилу, -C₁₋₆алкілгетероарили та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;

кожен R^d незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, арилу, гетероарили, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіларилу, -C₁₋₆алкілгетероарили та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;

кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, арилу, гетероарили, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіларилу, -C₁₋₆алкілгетероарили та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;

кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, арилу, гетероарили, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіларилу, -C₁₋₆алкілгетероарили та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер.



де:

кожен X незалежно являє собою CH, CZ³ або N;

кожен Z¹ незалежно являє собою галоген або -C₁₋₆ алкіл;

5 кожне n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен Z³ незалежно являє собою галоген або -O-C₁₋₆ алкіл;

кожне m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожен R¹ незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₈ алкілу, -C₂₋₆ алкенілу, -C₂₋₆ алкінілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₆ алкіларилу, -C₁₋₆ алкілгетероарилу, -C₁₋₆ алкілгетероциклілу, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -C₂₋₆ алкенілC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a та C₁₋₆ алкілC₃₋₈циклоалкілу;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, галогену, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆ алкілOR^a, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, C₃₋₈ циклоалкілу, -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆ алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b та -C₁₋₆алкілNR^aC(O)R^b;

кожен R² незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆ алкілу, -C₂₋₆ алкенілу, -C₂₋₆ алкінілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₆ алкіларилу, -C₁₋₆ алкілгетероарилу, -C₁₋₆ алкілгетероциклілу, -C₂₋₆ алкілOR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a та -C₂₋₆ алкенілC(O)OR^a;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, галогену, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆ алкілOR^a, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, -C₃₋₈ циклоалкілу, -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b та -NR^aC(O)R^b;

або R¹ та R² об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₈ циклоалкілу, -C₂₋₆ алкенілу, -C₂₋₆ алкінілу, -OR^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ алкілOR^a, -C₁₋₆ галогеналкілу, -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, C₁₋₆ алкілC(O)R^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b та C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^aR^b;

кожен R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з NR^aR^b, галогену, ціано, -OR^a, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ алкілNR^aR^b, -C₁₋₆ алкілOH, -C₃₋₈ циклоалкілу та -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу;

кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₈ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆ алкіларилу, -C₁₋₆ алкілгетероарилу та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₈ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆ алкіларилу, -C₁₋₆ алкілгетероарилу та -C₁₋₆ алкілгетероциклілу;

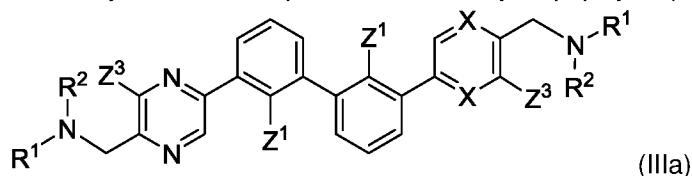
або R^a та R^b можуть об'єднуватися з утворенням кільця, що складається з 3-8 атомів кільця, що являють собою C, N, O або S; де зазначене кільце необов'язково заміщене 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^f, -CN, галогену, -C₁₋₆ алкілOR^f, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, -C₃₋₈ циклоалкілу, -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^f, -C₁₋₆ алкілC(O)R^f, -C(O)OR^f, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^f, -NR^fR^g, -C₁₋₆ алкілNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, C₁₋₆ алкілC(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^f, -S(O)₂NR^fR^g, -C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g та -NR^fC(O)R^g;

кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер.

У даному винаході запропонована сполука формули (IIIa):



де:

кожен X незалежно являє собою CH, CZ^3 або N;

кожен Z^1 незалежно являє собою галоген або $-C_{1-6}$ алкіл;

кожен Z^3 незалежно являє собою галоген або $-O-C_{1-6}$ алкіл;

кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-8}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C_{2-6}$ алкеніл $C(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ та C_{1-6} алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^a$, $-CN$, $-NO_2$, галогену, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, C_{3-8} циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)NR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aC(O)R^b$ та $-C_{1-6}$ алкіл $NR^aC(O)R^b$;

кожен R^2 незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$ та $-C_{2-6}$ алкеніл $C(O)OR^a$;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^a$, $-CN$, галогену, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкіл $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ та $-NR^aC(O)R^b$;

або R^1 та R^2 об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-OR^a$, $-CN$, галогену, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкіл $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, та C_{1-6} алкіл $S(O)_2NR^aR^b$;

кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

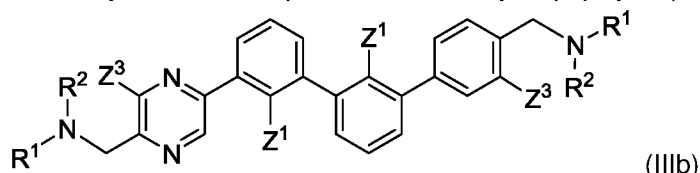
або R^a та R^b можуть об'єднуватися з утворенням кільця, що складається з 3-8 атомів кільця, що являють собою C, N, O або S; де зазначене кільце необов'язково заміщене 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^f$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкіл OR^f , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, C_{1-6} алкіл $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ та $-NR^fC(O)R^g$;

кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

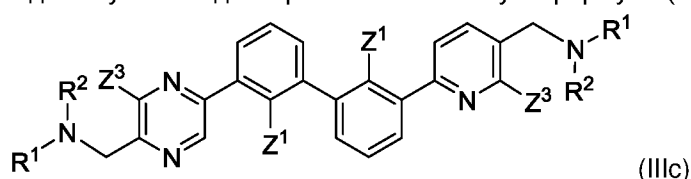
або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер.

У даному винаході запропонована сполука формули (IIIb):



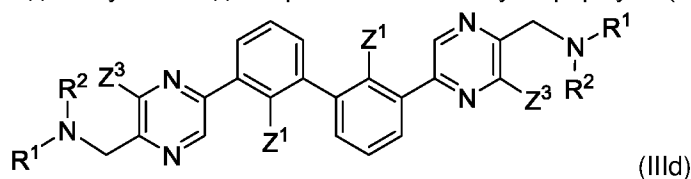
або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, де: Z^1 , Z^3 , R^1 та R^2 є такими, як визначено у даному документі.

У даному винаході запропонована сполука формули (IIIc):



або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, де: Z^1 , Z^3 , R^1 та R^2 є такими, як визначено у даному документі.

У даному винаході запропонована сполука формули (IIId):



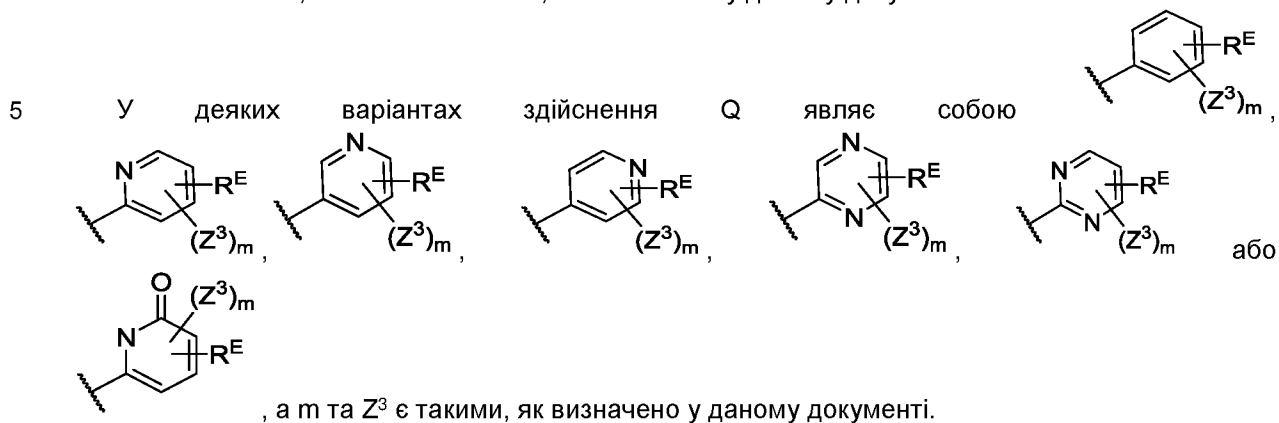
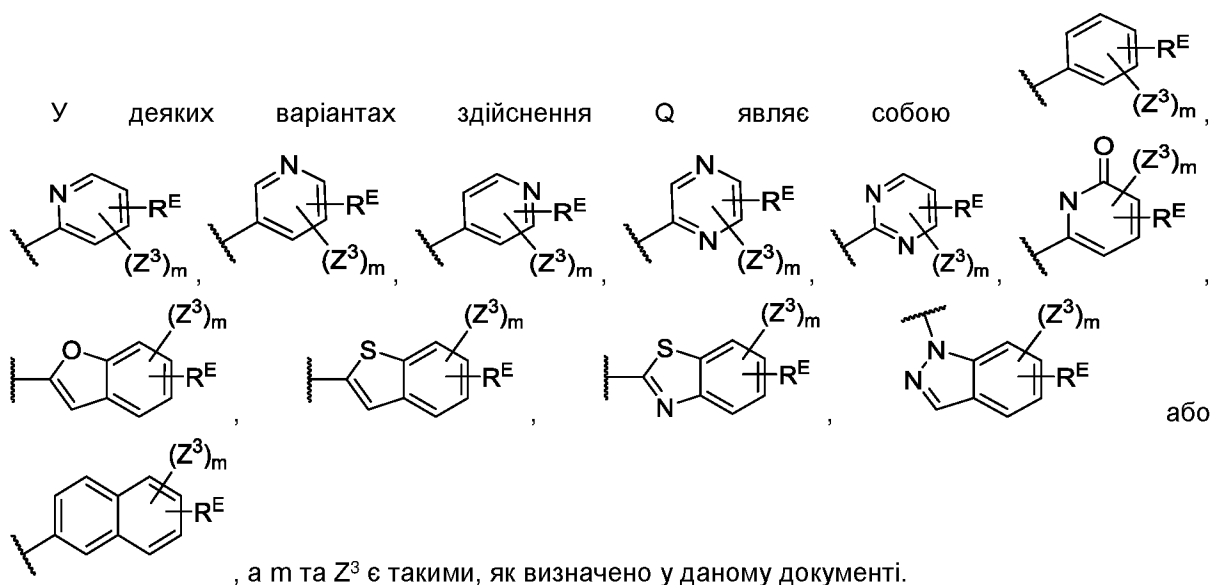
або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, де: Z^1 , Z^3 , R^1 та R^2 є такими, як визначено у даному документі.

У одному з варіантів здійснення Q вибраний з групи, що складається з фенілу, піридинілу, індазолілу та тієнілу, кожен з яких необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, C_{3-8} циклоалкілу та $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу.

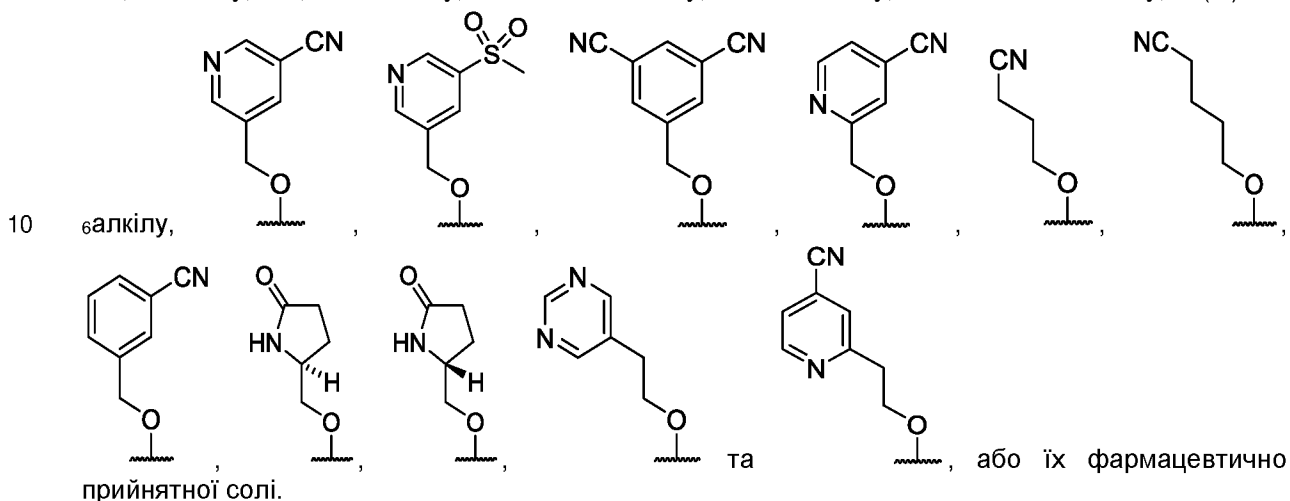
У іншому варіанті здійснення Q вибраний з групи, що складається з фенілу, піридинілу та інданілу, кожен з яких необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, $-OR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, C_{3-8} циклоалкілу та $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу.

У одному з варіантів здійснення Q являє собою необов'язково заміщений арил. У одному з варіантів здійснення Q являє собою необов'язково заміщений феніл.

У одному з варіантів здійснення Q являє собою необов'язково заміщений гетероарил. У одному з варіантів здійснення Q являє собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил. У одному з варіантів здійснення Q являє собою необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероарил. У одному з варіантів здійснення Q являє собою необов'язково заміщений 5-членний гетероарил. У одному з варіантів здійснення Q являє собою необов'язково заміщений 6-членний гетероарил. У одному з варіантів здійснення Q являє собою необов'язково заміщений піридил. У одному з варіантів здійснення Q являє собою необов'язково заміщений піразиніл.



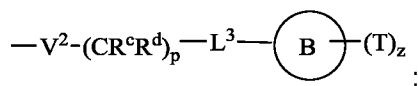
У одному з варіантів здійснення замісники Q незалежно вибрані з групи, що складається з OH, галогену, CN, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-S(O)_2C_{1-6}$



У одному з варіантів здійснення Q необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, галогену, CN, $S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкілу та $-O-C_{1-6}$ алкілу.

15 У одному з варіантів здійснення Q необов'язково заміщений 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з OH, галогену, CN, $S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкілу та $-O-C_{1-6}$ алкілу.

У одному з варіантів здійснення кожен з R^E та R^W незалежно являє собою $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$, або



де:

V^2 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, S(O), S(O)₂, S(O)₂NR¹ або NR^a S(O)₂;

L^3 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, S(O), S(O)₂, S(O)₂NR¹ або NR^a S(O)₂;

5 кільце B незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;

T незалежно являє собою H, -OR^a, (CH₂)_qNR¹R², (CH₂)_qNR^aC(O)R^e або (CH₂)_qC(O)R^e;

p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

u дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

10 z дорівнює 0, 1, 2 або 3; та

де алкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл у R^E або R^W необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з NR^aR^b, галогену, ціано, оксо, -OR^a, -C₁₋₆ алкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ алкіл NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілОН, -C₃₋₈ циклоалкілу та -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу;

15 за умови, що щонайменше один з V², L³, кільця B та T містить атом азоту.

У одному з варіантів здійснення R^E та R^W незалежно вибрані з -NR¹R², -C₁₋₆ алкілNR¹R², -O-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C₁₋₆ алкілOC₁₋₆алкілNR¹R², -NR^a-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C₁₋₆ алкілN⁺R¹R²R³, -S-C₁₋₆ алкілNR¹R², -C(O)NR¹R², -S(O)₂R^a, -(CH₂)_uS(O)₂NR¹R², -(CH₂)_uNR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂NR^aC₁₋₆ алкілNR¹R², -NR^aS(O)₂C₁₋₆ алкілNR¹R², -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_uN⁺R¹R²O⁻, -

20 (CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d, -(CH₂)_uP⁺R^cR^dO⁻, -(CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d], -(CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c)₂, -(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d) та -(CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a); де

кожен R¹ незалежно вибраний з H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, гетероциклілу, -C₂₋₆алкіл-OR^a або -C₁₋₆алкілC(O)OR^a;

25 де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з -OR^a, -CN, галогену, -C₁₋₆алкілOR^a, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₃галогеналкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b та -C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b;

кожен R² незалежно вибраний з -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, гетероциклілу, -C₂₋₆ алкіл-OR^a та -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a;

30 де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з -OR^a, -CN, -C₁₋₆алкілOR^a, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₃галогеналкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b та C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b;

або R¹ та R² об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо, -C₁₋₆алкілу, -OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)R^a, C₁₋₆ алкілC(O)R^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілNR^aR^b та -C(O)NR^aR^b;

35 кожен R³ незалежно являє собою H, -C₁₋₆ алкіл, -C₂₋₆ алкеніл, -C₃₋₆ циклоалкіл, арил, гетероарил, гетероцикліл, -C₁₋₆ алкіларил;

кожен R^a незалежно являє собою H або -C₁₋₆ алкіл;

40 кожен R^b незалежно являє собою H або -C₁₋₆ алкіл;

кожен R^c незалежно вибраний з H, -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₈ циклоалкілу та -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу;

кожен R^d незалежно вибраний з H, -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₈циклоалкілу та -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу; та

45 кожне u незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3.

У одному з варіантів здійснення R^E та R^W незалежно вибрані з -C(O)NR¹R², -S(O)₂R^a, -(CH₂)_uS(O)₂NR¹R², -(CH₂)_uNR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂NR^aC₁₋₆ алкілNR¹R², -NR^aS(O)₂C₁₋₆ алкілNR¹R² та -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b; де

50 кожен R¹ незалежно вибраний з H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₆циклоалкілу, гетероциклілу, -C₂₋₆алкіл-OR^a або -C₁₋₆алкілC(O)OR^a;

де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з -OR^a, -CN, галогену, -C₁₋₆алкілOR^a, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₃галогеналкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b та -C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b;

55 кожен R² незалежно вибраний з -C₁₋₆ алкілу, -C₃₋₆ циклоалкілу, гетероциклілу, -C₂₋₆ алкіл-OR^a та -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a;

де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з -OR^a, -CN, -C₁₋₆алкілOR^a, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₃галогеналкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b та C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b;

або R^1 та R^2 об'єднуються з утворенням гетероциклілу, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкіл $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b та $-C(O)NR^aR^b$;

- 5 кожен R^a незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл;
кожен R^b незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл; та
кожен u незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3.

- У одному з варіантів здійснення R^E та R^W незалежно вибрані з $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ та $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$; де
10 кожен R^1 незалежно вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$;

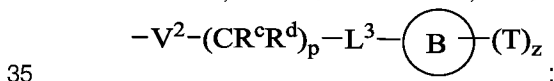
- де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$;
15 кожен R^2 незалежно вибраний з $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$;

- де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ та C_{1-6} алкіл $C(O)NR^aR^b$;

- або R^1 та R^2 об'єднуються з утворенням гетероциклілу, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкіл $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b та $-C(O)NR^aR^b$;

- кожен R^a незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл;
кожен R^b незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл;
кожен R^c незалежно вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу та $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу;
30 кожен R^d незалежно вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу та $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу; та
кожен u незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3.

У одному з варіантів здійснення кожен з R^E та R^W незалежно являє собою $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 , $-NR^aC_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 або



де

V^2 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $S(O)$ або $S(O)_2$;

R^c незалежно вибраний з H, OH, $-C_{1-6}$ алкілу та $-C_{3-8}$ циклоалкілу;

R^d незалежно вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу та $-C_{3-8}$ циклоалкілу;

- 40 L^3 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $S(O)$ або $S(O)_2$;

кільце B незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;

T незалежно являє собою H, $-OR^a$, $(CH_2)_qNR^1R^2$, $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ або $(CH_2)_qC(O)R^e$;

- R^e незалежно вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-O-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-O$ -арилу, $-O$ -гетероарилу, $-O$ -гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^f$ та $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^fR^g$;

p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5; та

z дорівнює 0, 1 або 2;

- 50 та де алкільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з NR^aR^b , галогену, ціано, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкілOH, $-C_{3-8}$ циклоалкілу та $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

за умови, що щонайменше один з V^2 , L^3 , кільця B та T містить атом азоту;

- 55 кожен R^1 незалежно вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a або $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$;

де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$;

кожен R^2 незалежно вибраний з $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$;

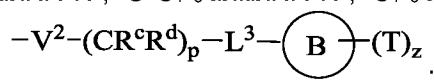
де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ та C_{1-6} алкіл $C(O)NR^aR^b$;

або R^1 та R^2 об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкіл $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b та $-C(O)NR^aR^b$;

кожен R^a незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл; та

кожен R^b незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл.

У одному з варіантів здійснення кожен з R^E та R^W незалежно являє собою $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 або



де

V^2 незалежно являє собою зв'язок, O , NR^a , S , $S(O)$ або $S(O)_2$;

L^3 незалежно являє собою зв'язок, O , NR^a , S , $S(O)$ або $S(O)_2$;

кільце B незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;

T незалежно являє собою H , $-OR^a$, $(CH_2)_qNR^1R^2$, $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ або $(CH_2)_qC(O)R^e$;

p незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;

q незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;

z дорівнює 0, 1, 2 або 3;

та де алкільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з NR^aR^b , галогену, ціано, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкіл OH , $-C_{3-8}$ циклоалкілу та $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

за умови, що щонайменше один з V^2 , L^3 , кільця B та T містить атом азоту;

кожен R^1 незалежно вибраний з H , $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a або $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$;

де кожна алкільна, циклоалкільна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$;

кожен R^2 незалежно вибраний з $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$;

де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ та C_{1-6} алкіл $C(O)NR^aR^b$;

або R^1 та R^2 об'єднуються з утворенням гетероциклілу, що необов'язково містить додатковий гетероатом, незалежно вибраний з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкіл $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b та $-C(O)NR^aR^b$;

кожен R^a незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл;

кожен R^b незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл;

кожен R^c незалежно вибраний з H , OH , $-C_{1-6}$ алкілу та $-C_{3-8}$ циклоалкілу;

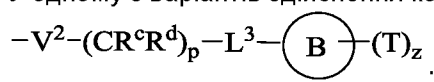
кожен R^d незалежно вибраний з H , $-C_{1-6}$ алкілу та $-C_{3-8}$ циклоалкілу;

R^e вибраний з H , $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-O-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-O$ -арилу, $-O$ -гетероарилу, $-O$ -гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-NR^1R^9$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^9 , $-C(O)NR^1R^9$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^1R^9$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^f$ та $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^1R^9$;

кожен R^f незалежно вибраний з H , $-C_{1-6}$ алкілу та $-C_{3-8}$ циклоалкілу;

кожен R^9 незалежно вибраний з H , $-C_{1-6}$ алкілу та $-C_{3-8}$ циклоалкілу.

У одному з варіантів здійснення кожен з R^E та R^W являє собою



де

- V^2 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $S(O)$ або $S(O)_2$;
 R^c незалежно вибраний з H, OH, $-C_{1-6}$ алкілу та $-C_{3-8}$ циклоалкілу;
 R^d незалежно вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу та $-C_{3-8}$ циклоалкілу;
 L^3 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $S(O)$ або $S(O)_2$;
 5 кільце B незалежно являє собою циклоалкіл, арил, гетероарил або гетероцикліл;
 T незалежно являє собою H, $-OR^a$, $(CH_2)_qNR^1R^2$, $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ або $(CH_2)_qC(O)R^e$;
 R^e вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-O-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-O$ -арилу, $-O$ -гетероарилу, $-O$ -гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіларилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^f$ та $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^fR^g$;
 10 R^f незалежно вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу та $-C_{3-8}$ циклоалкілу;
 R^g незалежно вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу та $-C_{3-8}$ циклоалкілу;
 p незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;
 q незалежно дорівнює 0, 1, 2 або 3;
 15 z дорівнює 0, 1, 2 або 3;
 та де алкільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з NR^aR^b , галогену, ціано, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкілOH, $-C_{3-8}$ циклоалкілу та $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу;
 20 за умови, що щонайменше один з V^2 , L^3 , кільця B та T містить атом азоту.
 У одному з варіантів здійснення кожен з R^E та R^W незалежно являє собою $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 або $-O-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 ;
 кожен R^1 незалежно вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a або $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$;
 25 де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$;
 кожен R^2 незалежно вибраний з $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$;
 30 де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$;
 або R^1 та R^2 об'єднуються з утворенням гетероциклілу, що необов'язково містить 1 або 2 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b та $-C(O)NR^aR^b$;
 35 кожен R^a незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл;
 кожен R^b незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл.
 40 У одному з варіантів здійснення кожен з R^E та R^W являє собою $-C_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 ;
 кожен R^1 вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$;
 де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$;
 45 кожен R^2 вибраний з $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл- OR^a та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$;
 де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкіл OR^a , $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$ та $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$; або
 50 R^1 та R^2 об'єднуються з утворенням гетероциклілу, що необов'язково містить 1 або 2 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеного 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b та $-C(O)NR^aR^b$;
 55 кожен R^a незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл; та
 кожен R^b незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл.
 У одному з варіантів здійснення запропонована сполука формули (I), де кожен з R^E та R^W являє собою $-O-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 ;

R^1 вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл-OR^a та $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a;

де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-C(O)NR^aR^b$ та $-C_{1-6}$ алкілC(O)NR^aR^b;

R^2 вибраний з $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл-OR^a та $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a;

де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-C(O)NR^aR^b$ та $-C_{1-6}$ алкілC(O)NR^aR^b; або

R^1 та R^2 об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить 1 або 2 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^a, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілNR^aR^b та $-C(O)NR^aR^b$;

R^a незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл; та

R^b незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл.

У одному з варіантів здійснення кожен з R^E та R^W являє собою $-NR^1R^2$;

R^1 вибраний з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл-OR^a та $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a;

де кожен алкіл, циклоалкіл або гетероцикліл необов'язково заміщений 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-C(O)NR^aR^b$ та $-C_{1-6}$ алкілC(O)NR^aR^b;

R^2 вибраний з $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, гетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкіл-OR^a та $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a;

де кожна алкільна, циклоалкільна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-2 групами, незалежно вибраними з $-OR^a$, $-CN$, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-3}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-C(O)NR^aR^b$ та $-C_{1-6}$ алкілC(O)NR^aR^b;

або R^1 та R^2 об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^a, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілNR^aR^b та $-C(O)NR^aR^b$;

R^a незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл; та

R^b незалежно являє собою H або $-C_{1-6}$ алкіл.

У одному з варіантів здійснення R^E та R^W не містять амідну групу (тобто $-NC(O)-$ або $-C(O)N-$). У одному з варіантів здійснення щонайменше один з R^E та R^W містить гетероциклільний фрагмент, що необов'язково містить оксо.

У одному з варіантів здійснення кожен з R^E та R^W незалежно являє собою $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкілNR¹R², $-O-C_{1-6}$ алкілNR¹R², $-C_{1-6}$ алкілOC₁₋₆алкілNR¹R², $-NR^a-C_{1-6}$ алкілNR¹R², $-C_{1-6}$ алкілN^aR¹R²R³, $-S-C_{1-6}$ алкілNR¹R², $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ алкілNR¹R², $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ алкілNR¹R²;

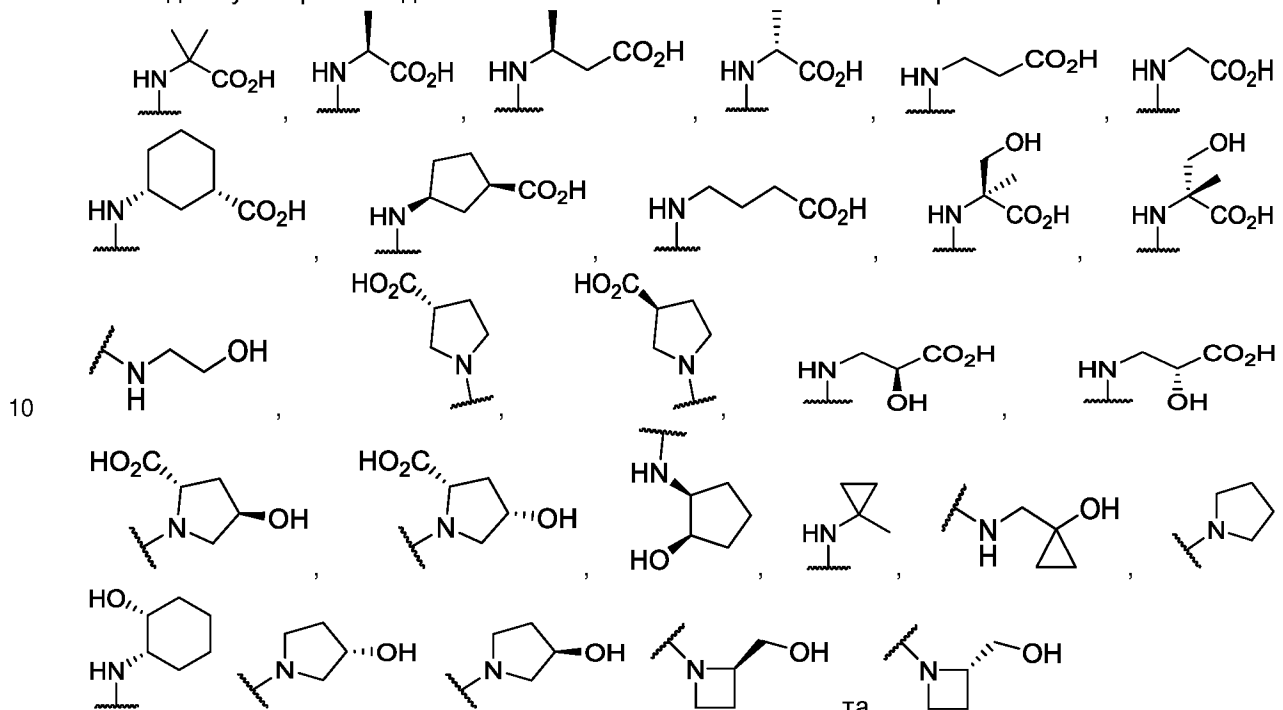
кожен R^1 незалежно являє собою $-C_{1-6}$ алкілгетероцикліл;

де кожен гетероцикліл незалежно являє собою 2,5-діазаспіро[3.4]октан-6-он, азетидин, 2,6-діазаспіро[3.3]гептан, піролідін-2-он, тетрагідрофуран, піролідін, піперидин-2-он (36), піперазин-2-он, 5-окса-2,7-діазаспіро[3.4]октан-6-он, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан, 2-азабіцикло[2.1.1]гексан, тетрагідро-2H-піран, 2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-он, 4,5-дигідро-1H-імідазол, 1,4,5,6-тетрагідропіримідин, піперидин, 1,2,4-оксадіазол-5(2H)-он, 2,5,7-триазаспіро[3.4]октан-6-он, 2,7-діазаспіро[4.4]нонан-3-он, 1,7-діазаспіро[4.4]нонан-2-он, 2-азаспіро[4.4]нонан-3-он, 1,8-діазаспіро[4.5]декан-2-он, 2-азаспіро[3.3]гептан, оксазолідін-2-он, октагідроциклопента[b]пірол, октагідроциклопента[c]пірол, 2-окса-7-азаспіро[4.4]нонан-1-он, 6-окса-2-азаспіро[3.4]октан, піперазин, 1,1-діоксотетрагідротіофен, гексагідропіроло[3,4-b]пірол-6(1H)-он, 1,3,8-триазаспіро[4.5]декан-2,4-діон, 2-метил-1,3,7-триазаспіро[4.5]дец-2-ен-4-он, 1,3,7-триазаспіро[4.4]нонан-2,4-діон, 1,3,7-триазаспіро[4.5]декан-2,4-діон, 6-азаспіро[3.4]октан, 1-тіа-6-азаспіро[3.3]гептан-1,1-діоксид, піридин-2(1H)-он, ізотіазолідін-1,1-діоксид, тіетан-1,1-діоксид, гексагідропіроло[3,4-b]пірол-2(1H)-он, 2,5,7-триазаспіро[3.4]октан-6,8-діон, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2-он, 5-азаспіро[2.4]гептан-4-он, оксетан, морфолін, 2-тіаспіро[3.3]гептан-2,2-діоксид, гексагідроциклопента[b]пірол-2(1H)-он, піролідін-2,5-діон, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридин або 1,3-діоксолан, та кожен необов'язково заміщений 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^a$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$

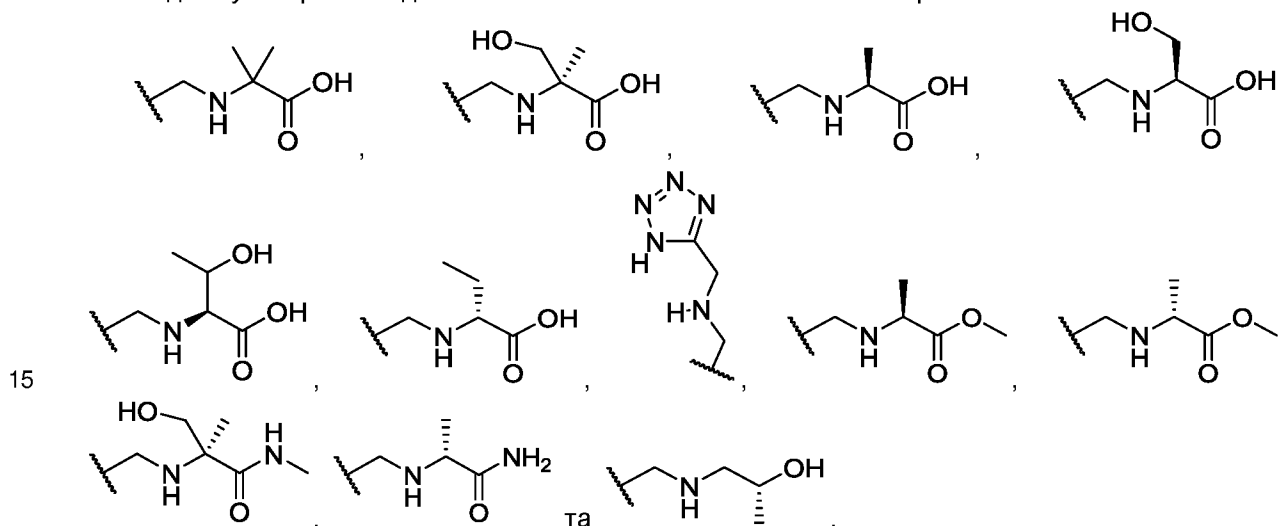
алкілOR^a, -C₁₋₆ ціаноалкілу, -C₁₋₆ галогеналкілу, C₃₋₈ циклоалкілу, -C₁₋₃ алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆ алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆ алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆ алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆ алкілS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -C₁₋₆ алкілC(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b та -C₁₋₆ алкілNR^aC(O)R^b; та

кожен R² являє собою H.

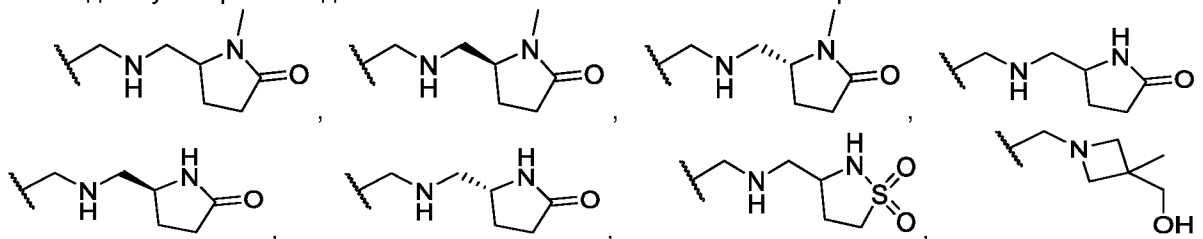
У одному з варіантів здійснення кожен з R^E та R^W незалежно вибраний з:

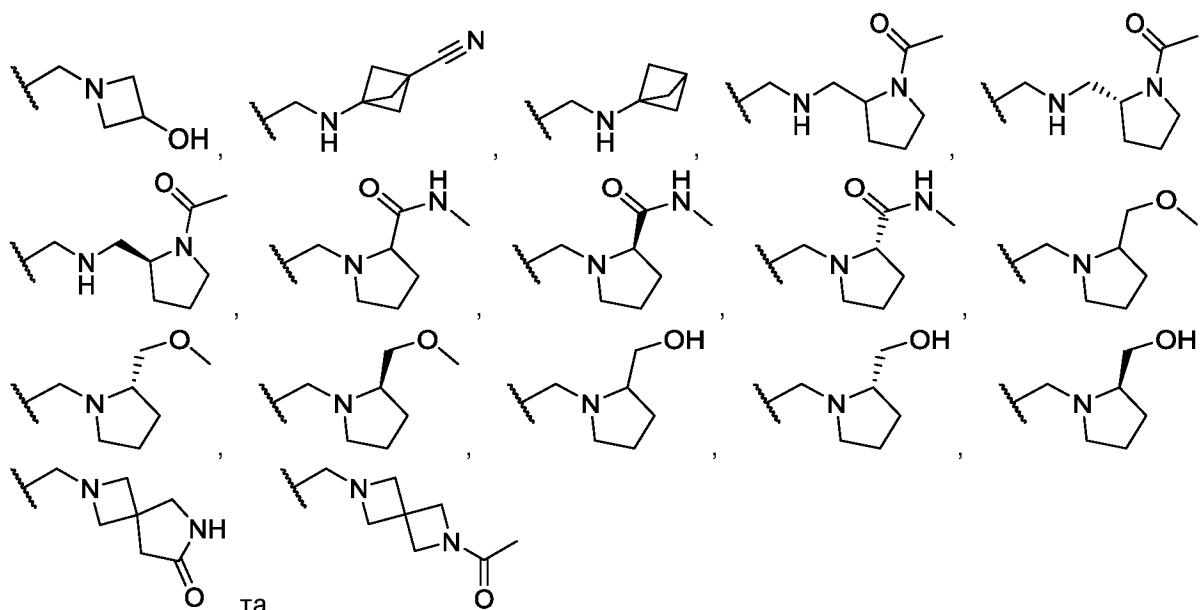


У одному з варіантів здійснення кожен R^W та R^E незалежно вибраний з:

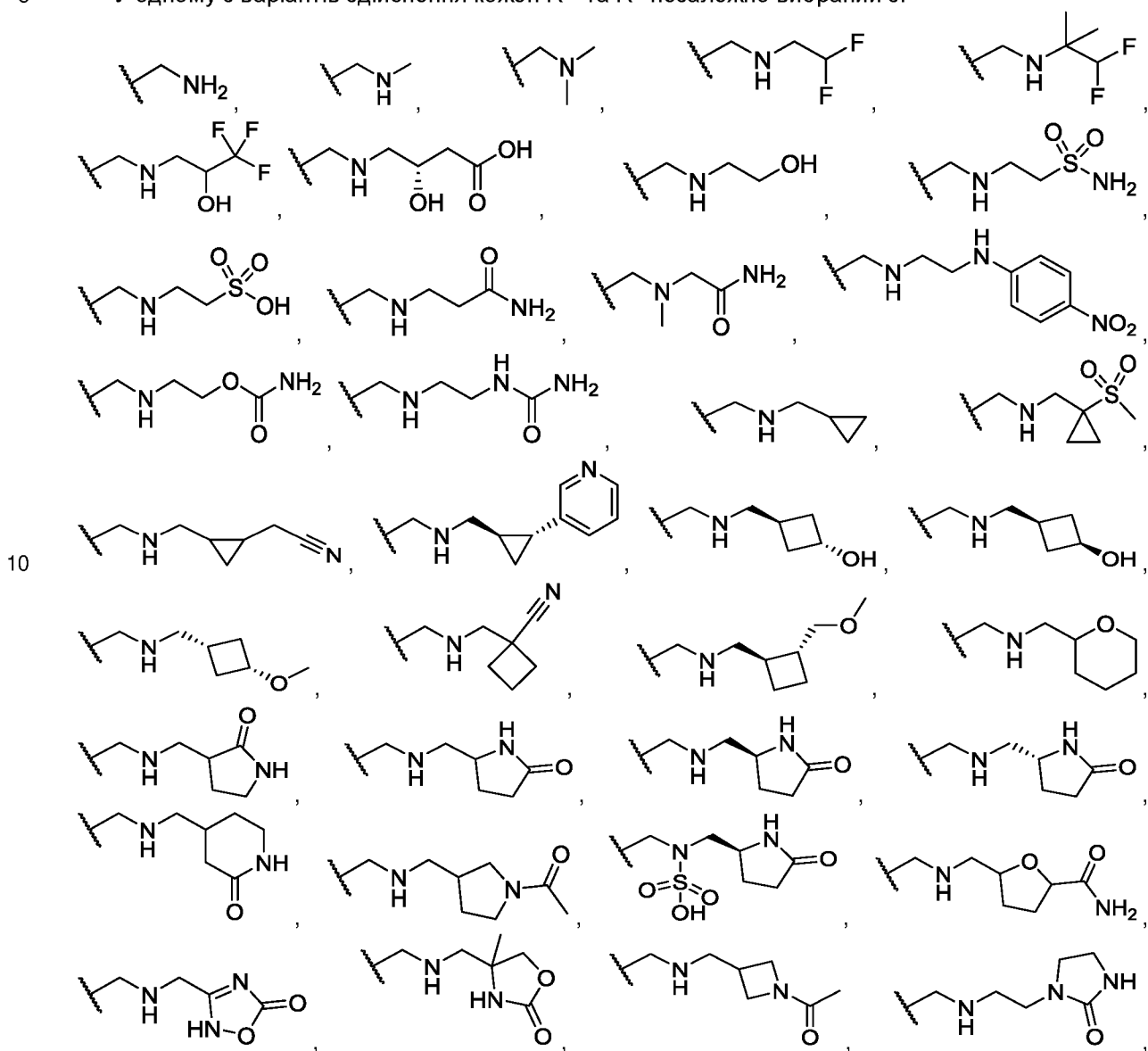


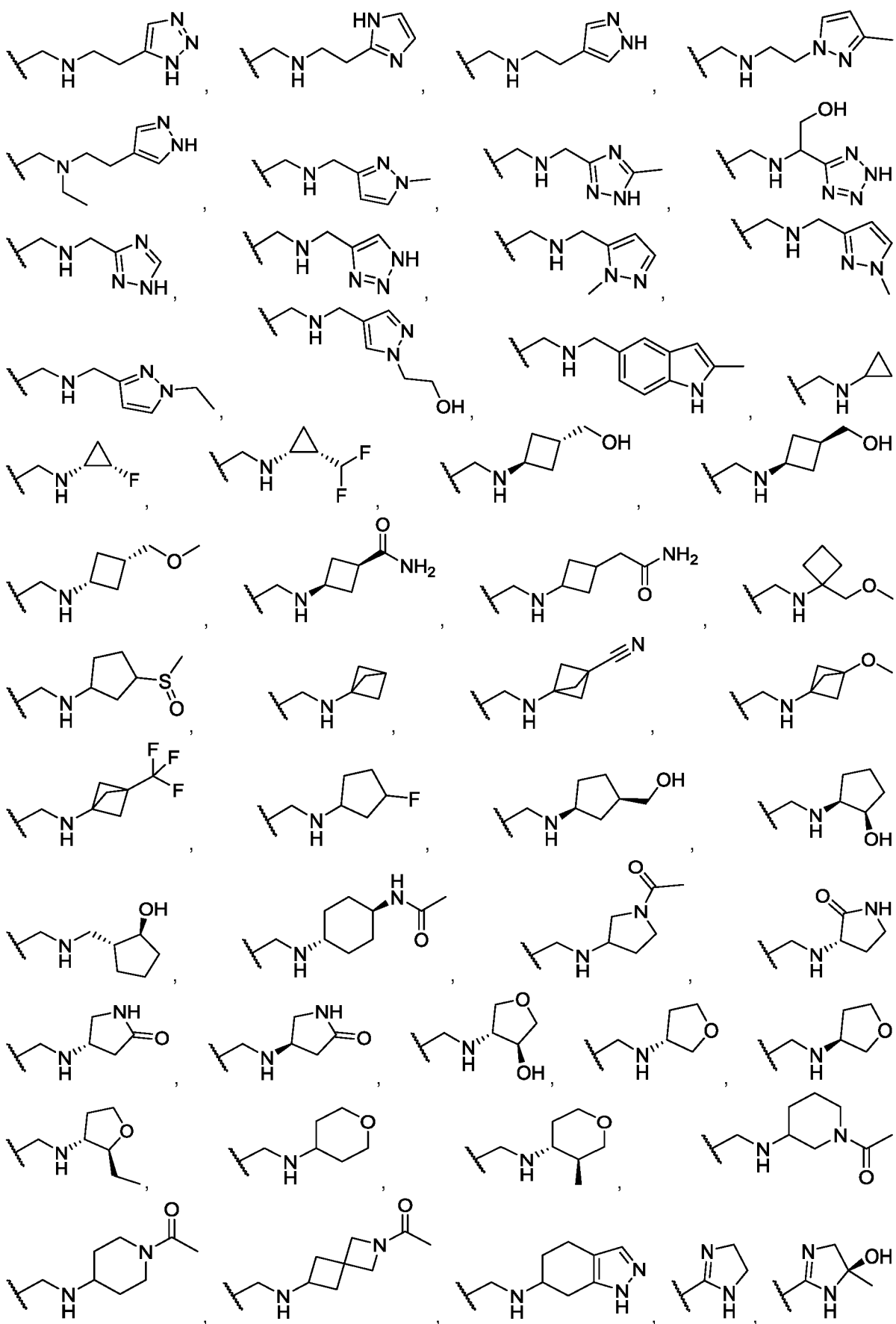
У одному з варіантів здійснення кожен R^E та R^W незалежно вибраний з:





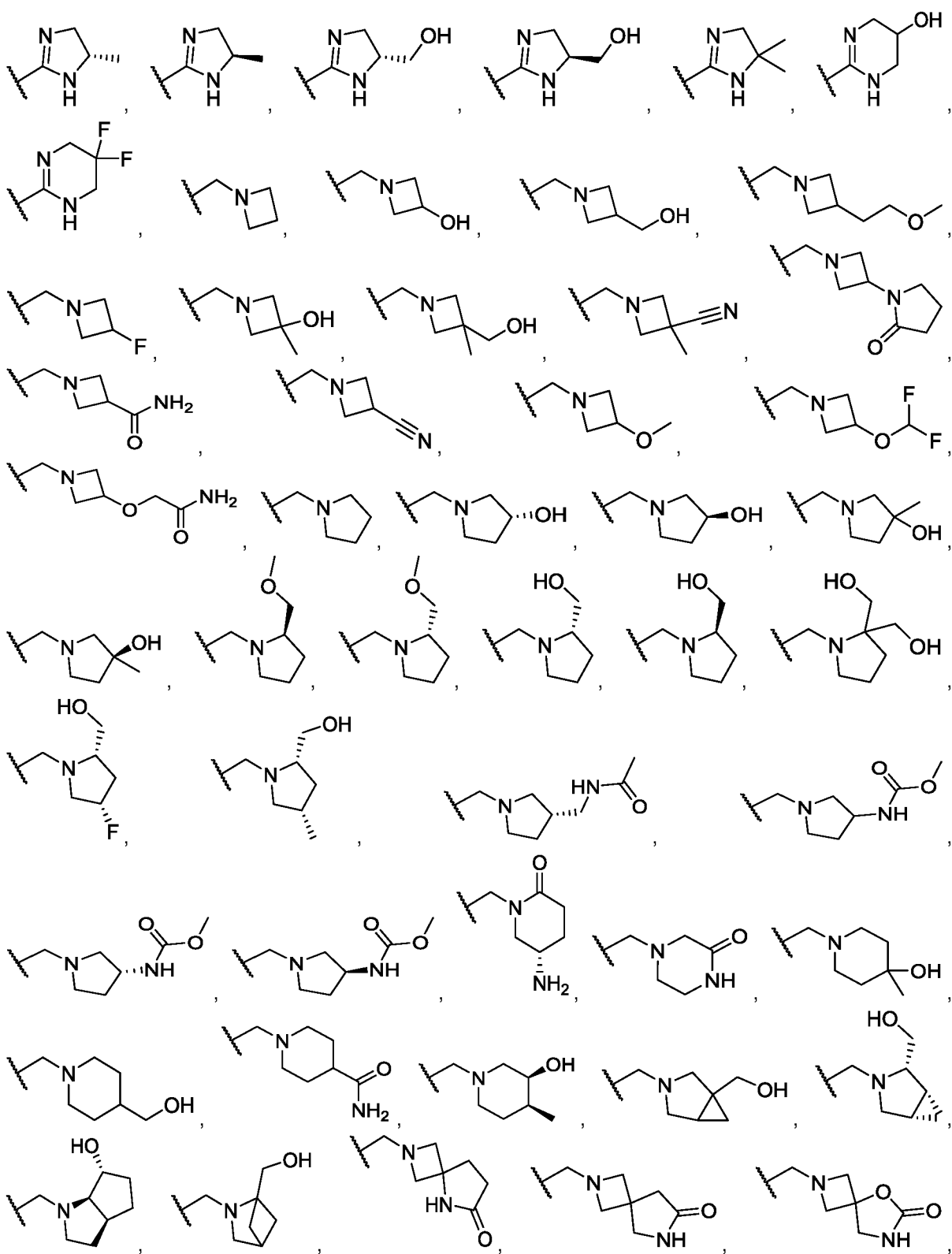
5 У одному з варіантів здійснення кожен R^W та R^E незалежно вибраний з:

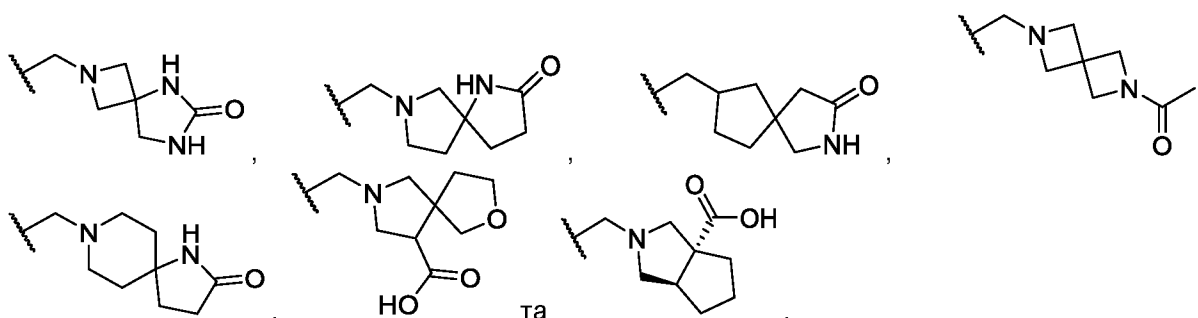




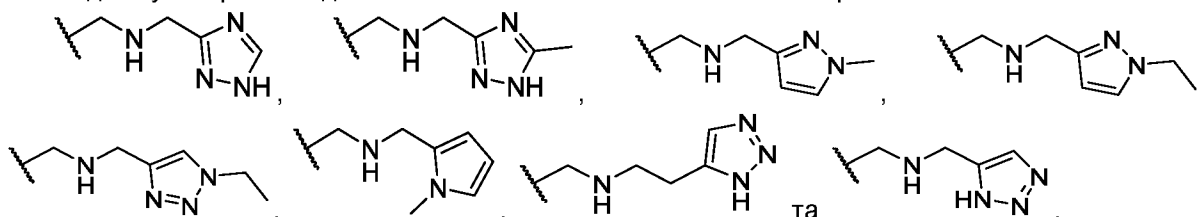
5

10





У одному з варіантів здійснення кожен R^W та R^E незалежно вибраний з:



У окремих варіантах здійснення кожен Z^1 незалежно являє собою галоген або $-C_{1-6}$ алкіл. У окремих варіантах здійснення кожен Z^1 являє собою фтор, хлор або метил.

У окремих варіантах здійснення кожен Z^1 незалежно являє собою галоген. У окремих варіантах здійснення кожен Z^1 являє собою хлор.

У окремих варіантах здійснення кожен Z^3 незалежно являє собою $-C_{1-6}$ алкіл, $-O-C_{1-6}$ алкіл або $-O-C_{3-8}$ циклоалкіл. У окремих варіантах здійснення кожен Z^3 являє собою метил, метокси або циклопропокси.

У окремих варіантах здійснення кожен Z^3 незалежно являє собою C_{1-6} алкокси. У окремих варіантах здійснення кожен Z^3 являє собою метокси.

У окремих варіантах здійснення жоден з R^E або R^W не являє собою необов'язково заміщене конденсоване 5,6-ароматичне або 5,6-гетероароматичне кільце. У окремих варіантах здійснення жоден з Z^1 , Z^3 , R^N , R^E або R^W не являє собою необов'язково заміщене конденсоване 5,6-ароматичне або 5,6-гетероароматичне кільце.

У окремих варіантах здійснення запропонована сполука, представлена у таблиці 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер.

У окремих варіантах здійснення сполука, запропонована у даному документі, має молекулярну масу менше приблизно 850 г/моль, або менше приблизно 800 г/моль, або менше приблизно 750 г/моль, або менше приблизно 700 г/моль, або від приблизно 500 до приблизно 850 г/моль, або від приблизно 500 до приблизно 600 г/моль, або від приблизно 550 до приблизно 650 г/моль, або від приблизно 600 до приблизно 700 г/моль, або від приблизно 650 до приблизно 750 г/моль, або від приблизно 700 до приблизно 800 г/моль, або від приблизно 750 до приблизно 850 г/моль.

Спеціалісту у даній галузі техніки відомо, що кожен варіант здійснення групи (наприклад, R^E), розкритий у даному документі, може бути об'єднаний з будь-яким іншим варіантом здійснення кожної з решти груп (наприклад, R^W , Z^1 , Z^3 і т. д.) для створення цілої сполуки формули (I), як розкрито у даному документі, кожне з яких вважається таким, що входить у обсяг даного винаходу.

Склади та способи

PD-1 та його ліганд, PD-L1, є мономірними трансмембранними білками I типу, які грають ключові ролі у пригніченні та виснаженні Т-клітин. PD-L1 складається з двох позаклітинних імуноглобулін (Ig)-подібних доменів, тоді як PD-1 складається з єдиного позаклітинного Ig-подібного домену та внутрішньоклітинного хвоста. Кристалічна структура комплексу PD-1/PD-L1 показує, що PD-1 зв'язується з PD-L1 зі стехіометрією 1: 1 з утвореннями мономерного комплексу (див., наприклад, Cheng et al. J Biol Chem, 2013; 288(17): 11771-85, Lin et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2008; 105(8): 3011-6, Zak et al. Structure, 2015; 23(12): 2341-8). Таке розташування являє собою особливий спосіб зв'язування ліганду та механізм передачі сигналу, який відрізняється від інших взаємодій коінгібуючий рецептор/ліганд, таких як CTLA-4/B7, де олігомеризація грає важливу роль у передачі сигналу (див., наприклад, Schwartz et al. Nature, 2001; 410 (6828): 604-8). Взаємодія PD-1 з PD-L1, поряд з передачею сигналів TCR, призводить до фосфорилування тирозину цитоплазматичного домену на PD-1 та приваблення тирозинфосфатаз SHP-1 та SHP-2 (Src-homology 2-containing tyrosine phosphatases). Ці фосфатази дефосфорилують TCR-асоційовані білки, що призводить до зміни передачі

сигналів, що знаходиться нижче, включаючи блокування активації фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) та Akt-кінази, порушення метаболізму глюкози та інгібування секреції IL-2 та IFN- γ (див., наприклад, Hofmeyer et al. *J Biomed Biotechnol*, 2011 року; 2011 року; 451694, Latchman et al. *Nature immunology*, 2001; 2 (3); 261-8).

Моноклональні антитіла, розроблені для імунотерапії раку, що зв'язуються з PD-1 або PD-L1, продемонстрували значну частоту відповіді у пацієнтів, особливо при меланомі, недрібноклітинному раку легені (NSCLC), нирковоклітинній карциномі (RCC) та раку сечового міхура. Багато з цих досліджень показали, що блокада осі PD-1/PD-L1 призводить до посилення цитотоксичної активності Т-клітин у місці пухлини (див., наприклад, Wherry EJ. *Nat Immunol*, 2011 року; 12 (6); 492-9). Крім раку, інгібування цього шляху також показало багатообіцяючі можливості щодо контролю або усунення хронічних вірусних інфекцій, таких як HBV (див., наприклад, Bengsch et al. *J Hepatol*, 2014; 61 (6); 1212-9, Fisicaro et al. *Gastroenterology* 2010; 138 (2), 682-93, 93 e1-4, Fisicaro et al. *Gastroenterology*, 2012; 143 (6), 1576-85 e4).

Методи

У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонована сполука формули (I), придатна як інгібітор PD-1, PD-L1 та/або взаємодії PD-1/PD-L1. У деяких варіантах здійснення сполуки, розкриті у даному документі, інгібують взаємодію PD-1/PD-L1 шляхом димеризації PD-L1 або шляхом індукції або стабілізації утворення димеру PD-L1.

У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) та фармацевтично прийнятний носій.

У даному винаході запропонована сполука формули (I) для застосування у терапії.

У одному з варіантів здійснення запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, придатна для лікування у пацієнта інфекції HBV або стану, що піддається лікуванню шляхом інгібування PD-1, PD-L1 або взаємодії PD-1/PD-L1.

У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, щонайменше один додатковий терапевтичний агент, який підходить для лікування інфекції HBV, та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або допоміжну речовину.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки формули (I) для застосування для одержання лікарського засобу для лікування або усунення HBV. Усунення HBV під час гострої інфекції пов'язане з появою функціональних HBV-специфічних CD8⁺ Т-клітин. Навпаки, хронічна інфекція характеризується наявністю дисфункціональних HBV-специфічних CD8⁺ Т-клітин, нездатних боротися з вірусною інфекцією (див., наприклад, Boni et al. *J Virol*, 2007; 81(8); 4215-4225, Ferrari, *Liver Int*, 2015; 35; Suppl 1:121-8, Fisicaro et al., *Gastroenterology*, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4, Guidotti et al. *Cell*, 2015; 161(3); 486-500). Механізми, які можуть сприяти дисфункції HBV-специфічних Т-клітин при ХГВ, включають активацію інгібуючих Т-клітинних рецепторів (наприклад, PD-1, CTLA-4 та TIM-3) через постійне високе вірусне навантаження та рівні антигенів (див., наприклад, Boni et al. *J Virol*, 2007; 81(8); 4215-4225, Franzese et al. *J Virol*, 2005; 79(6); 3322-3328, Peppas et al. *J Exp Med*, 2013; 210(1); 99-114, Wherry EJ. *Nature immunology* 2011; 12(6); 492-499). Серед всіх інгібуючих імунних рецепторів PD-1 частіше всього активується на HBV-специфічних Т-клітинах. Крім того, численні дослідження підтвердили, що велика частина циркулюючих та внутрішньопечінкових HBV-специфічних CD8⁺ Т-клітин у пацієнтів з ХГВ вичерпані та експресують високі рівні PD-1 (див., наприклад, Bengsch et al. *J Hepatol*, 2014; 61(6); 1212-1219, Fisicaro et al., *Gastroenterology*, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4). Примітно, що дефекти продукції ефекторних цитокінів HBV-специфічними CD4⁺ та CD8⁺ Т-клітинами були частково усунені шляхом блокування взаємодії PD-1/PD-L1 за допомогою антитіла до PD-L1 у МНПК, виділених у пацієнтів з ХГВ (див., наприклад, Bengsch et al. *J Hepatol*, 2014; 61(6); 1212-1219, Fisicaro et al., *Gastroenterology*, 2010; 138(2); 682-693, 93 e1-4, Fisicaro et al. *Gastroenterology*, 2012; 143(6); 1576-1585 e4). Узгоджуючись з цими доклінічними даними, клінічне дослідження, у якому оцінювали α -PD-1 терапію у суб'єктів з ХГВ, показало значне зниження рівнів HBsAg у більшості суб'єктів, включаючи трьох з двадцяти пацієнтів зі зниженням рівнів HBsAg більше ніж на 0,5 log₁₀ та одного суб'єкта, у якого спостерігалось функціональне виліковування (стійка страта HBsAg та поява антитіл до HBs) (див., наприклад, Gane et al. "A phase 1 study evaluating anti-PD-1 treatment with or without GS-4774 in HBsAg negative chronic hepatitis B patients", реферат PS-044, Європейська асоціація щодо дослідження хвороб печінки (EASL); 2017; April 19-23; Амстердам, Нідерланди). У сукупності ці дані демонструють, що інгібування вісі PD-1/PD-L1 може покращити функцію Т-клітин у пацієнтів з ХГВ та підвищити частоту функціонального виліковування. У

даному документі розкрити селективні та ефективні низькомолекулярні інгібітори PD-L1, які специфічно зв'язуються з PD-L1 та інгібують взаємодію PD-1/PD-L1, індукуючи димеризацію PD-L1 (див., наприклад, біологічний приклад 2).

У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, та щонайменше один додатковий протираковий агент та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонований спосіб лікування раку у пацієнта, який цього потребує, що включає введення сполуки формули (I) у комбінації з одним або більше інгібіторами імунних контрольних точок, вибраними з ніволумабу, пембролізумабу та атезолізумабу.

У ще одному варіанті здійснення даного винаходу запропонована сполука формули (I) для застосування для одержання лікарського засобу для лікування раку.

У одному з варіантів здійснення запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, придатна для лікування у пацієнта раку або стану, що піддається лікуванню шляхом інгібування PD-1, PD-L1 або взаємодії PD-1/PD-L1. Ракові захворювання, які необхідно лікувати за допомогою сполук формули (I), розкритих у даному документі, включають рак підшлункової залози, рак сечового міхура, колоректальний рак, рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак нирки, нирковоклітинний рак, рак легені, рак яєчника, рак шийки матки, рак шлунку, рак стравоходу, рак голови та шиї, меланому, нейроендокринний рак, рак ЦНС, рак головного мозку, рак кісток, саркому м'яких тканин, недрібноклітинний рак легені, дрібноклітинний рак легені та рак товстої кишки.

У одному з варіантів здійснення запропонована сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер, придатна для лікування у пацієнта раку або стану, що піддається лікуванню шляхом інгібування PD-1, PD-L1 або взаємодії PD-1/PD-L1, включаючи, не обмежуючись перерахованим, лімфому, множинну мієлому та лейкоз. Додаткові захворювання або стани, які необхідно лікувати, включають, не обмежуючись перерахованим, гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), невелику лімфоцитарну лімфому (SLL), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативне захворювання (MPD), хронічний мієлоїдний лейкоз (CML), множинну мієлому (MM), неходжкінську лімфому (NHL), мантийноклітинну лімфому (MCL), фолікулярну лімфому, макроглобулінемію Вальденстрема (WM), Т-клітинну лімфому, В-клітинну лімфому та дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL).

"Вводити" або "введення" відноситься до доставки одного або більше терапевтичних агентів пацієнту. У одному з варіантів здійснення введення являє собою монотерапію, при якій сполука формули (I) є єдиним активним інгредієнтом, що вводиться пацієнту, який потребує такої терапії. У ще одному варіанті здійснення введення являє собою спільне введення, таким чином, що два або більше терапевтичних агентів доставляються разом під час курсу лікування. У одному з варіантів здійснення два або більше терапевтичних агентів можуть бути разом введені у склад однієї лікарської форми або "комбіновану одиницю дозування" або введені у склад лікарських форм окремо та далі об'єднані у комбіновану одиницю дозування, що є типовим для внутрішньовенного введення або перорального введення у вигляді одношарової або двошарової таблетки або капсули.

У одному з варіантів здійснення сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять пацієнту-людині, яка цього потребує, у ефективній кількості, такій як від приблизно 0,1 мг до приблизно 1000 мг на добу зазначеної сполуки. У одному з варіантів здійснення ефективна кількість складає від приблизно 0,1 мг до приблизно 200 мг на добу. У одному з варіантів здійснення ефективна кількість складає від приблизно 1 мг до приблизно 100 мг на добу. В інших варіантах здійснення ефективна кількість складає приблизно 1 мг, приблизно 3 мг, приблизно 5 мг, приблизно 10 мг, приблизно 15 мг, приблизно 18 мг, приблизно 20 мг, приблизно 30 мг, приблизно 40 мг, приблизно 60 мг, приблизно 80 мг або приблизно 100 мг на добу.

У одному з варіантів здійснення сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один додатковий протираковий агент вводять пацієнту-людині, яка цього потребує, у ефективній кількості кожного з агентів, що незалежно складає від приблизно 0,1 мг до приблизно 1000 мг на сполуку або препарат на добу. У одному з варіантів здійснення ефективна кількість комбінованого лікування сполукою формули (I) та додатковою сполукою незалежно складає від приблизно 0,1 мг до приблизно 200 мг на сполуку на добу. У одному з

варіантів здійснення ефективна кількість комбінованого лікування сполукою формули (I) та додатковою сполукою незалежно складає від приблизно 1 мг до приблизно 100 мг на сполуку на добу. У інших варіантах здійснення ефективна кількість комбінованого лікування сполукою формули (I) та додатковою сполукою для кожного компоненту складає приблизно 1 мг, приблизно 3 мг, приблизно 5 мг, приблизно 10 мг, приблизно 15 мг, приблизно 18 мг, приблизно 20 мг, приблизно 30 мг, приблизно 40 мг, приблизно 60 мг, приблизно 80 мг, приблизно 100 мг, приблизно 200 мг або приблизно 500 мг кожного компоненту на добу.

У одному з варіантів здійснення сполуку формули (I) та/або комбінацію сполуки формули (I) та додаткового протиракового агенту або їх фармацевтично прийнятної солі вводять один раз на добу. У ще одному варіанті здійснення сполуку формули (I) та/або додатковий протираковий агент або їх фармацевтично прийнятну сіль вводять у вигляді насичуючої дози від приблизно 10 мг до приблизно 500 мг на сполуку у перший день та кожен день або через день або щотижнево впродовж до одного місяця з наступною регулярною схемою введення сполуки формули (I) та/або одного або більше додаткових протиракових агентів або видів терапії. Підтримуюча доза може складати 1-500 мг щодобово або щотижнево для кожного компоненту багатокомпонентної схеми медикаментозного лікування. Кваліфікованому спеціалісту з догляду або лікуючому лікарю відомо, який режим дозування краще всього підходить для конкретного пацієнту або конкретних умов, та він зможе прийняти належні рішення про схему лікування для цього пацієнта. Таким чином, у ще одному варіанті здійснення кваліфікований спеціаліст з догляду може адаптувати режим дозування сполуки формули (I) та/або додаткового агента(ів), як розкрито у даному документі, у відповідності з конкретними потребами пацієнта. Таким чином, ясно, що кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі та кількість додаткового агенту, що фактично вводиться, звичайно визначається лікарем з урахуванням значимих обставин, включаючи стан(и), які потрібно лікувати, вибраний спосіб введення, фактичну сполуку, що вводиться, (наприклад, сіль або вільну основу) та її відносну активність, вік, масу тіла та відповідь окремо взятого пацієнта, важкість симптомів пацієнта, і т. п.

Спільне введення може також включати введення лікарських препаратів, входять до складу, наприклад, однієї або більше сполук формули (I) та одного або більше додаткових (наприклад, другого, третього, четвертого або п'ятого) протиракових або інших терапевтичних агентів. Така комбінація однієї або більше сполук формули (I) та одного або більше додаткових протиракових або інших терапевтичних агентів може вводиться одночасно або послідовно (одна за одною) впродовж розумного періоду часу після кожного введення (наприклад, приблизно від 1 хвилини до 24 годин) в залежності від фармакокінетичних та/або фармакодинамічних властивостей кожного агенту або комбінації. Спільне введення може також включати лікування комбінованим препаратом, у якому агенти схеми лікування можна комбінувати у встановленому дозуванні або комбінованому середовищі для введення, наприклад, твердому, рідкому або аерозольному. У одному з варіантів здійснення може бути використаний набір для введення лікарського засобу або компонентів лікарського засобу.

Таким чином, один з варіантів здійснення даного винаходу відноситься до способу лікування захворювання, що піддається лікуванню за допомогою інгібітору PD-1, PD-L1 або взаємодії PD-1/PD-L1, наприклад, раку, що включає введення терапевтично ефективних кількостей препаратів однієї або більше сполук формули (I) та одного або більше додаткових протиракових агентів, у тому числі, наприклад, у вигляді набору, пацієнту, який цього потребує. Ясно, що кваліфікований спеціаліст з догляду буде вводити або контролювати введення терапевтично ефективної кількості будь-якої сполуки (сполук) або комбінацій сполук відповідно до даного винаходу.

"Внутрішньовенне введення" означає введення речовин безпосередньо у вену або "внутрішньовенно". У порівнянні з іншими способами введення, внутрішньовенний (в/в) спосіб є більш швидким способом доставки рідини та лікарських засобів по всьому організму. Інфузійний насос дозволяє точно контролювати швидкість потоку та загальну кількість лікарського засобу, що доставляється. Однак у випадках, коли зміна швидкості потоку не матиме серйозних наслідків або якщо насоси недоступні, лікарський засіб часто залишають стікати краплинами, просто поміщаючи пакет над рівнем пацієнта та використовуючи затискач для регулювання швидкості. Альтернативно можна використовувати пристрій для швидкої інфузії, якщо пацієнту потрібна висока швидкість потоку, а пристрій для внутрішньовенного доступу має досить великий діаметр, щоб вмістити його. Він являє собою або надувну манжету, поміщену навколо пакету для рідини, щоб нагнітати рідину у організм пацієнта, або подібний електричний пристрій, який також може нагрівати рідину, яка вводиться. Коли пацієнту потрібні лікарські засоби тільки у певний час, застосовують інтермітуючу інфузію, яка не потребує додаткової рідини. У ній можуть бути використані ті ж методи, що і при внутрішньовенному краплинному

введенні (насос або крапельне введення самопливом), але після введення повної дози лікарського засобу трубку від'єднують від пристрою для внутрішньовенного доступу. Деякі лікарські засоби також вводять шляхом внутрішньовенного болюсного введення або болюсу, що означає, що шприц підключається до пристрою для внутрішньовенного доступу, та лікарський засіб вводиться безпосередньо (повільно, якщо це може викликати подразнення вени або викликати занадто швидку дію). Після введення лікарського засобу у потік рідини у трубці для внутрішньовенного введення необхідні будь-які засоби забезпечення його потрапляння з трубки у організм пацієнта. Зазвичай це досягається за рахунок того, що потік рідини тече нормально та тим самим переносить лікарський засіб у кровотік; проте, іноді застосовують другу ін'єкцію рідини у якості "промивки" після ін'єкції, щоб швидше просунути лікарський засіб у кровотік. Таким чином, у одному з варіантів здійснення сполука(и) або комбінація сполук, описаних у даного документі, можуть бути введені шляхом внутрішньовенного введення окремо або у комбінації з введенням певних компонентів схеми лікування пероральним або парентеральним способом.

"Пероральне введення" являє собою спосіб введення, при якому речовину приймають всередину, та включає буккальне, сублінгвальне та сублінгвальне введення, а також ентеральне введення та введення через дихальні шляхи, якщо тільки воно не здійснюється, наприклад, через трубку та лікарський засіб тому не контактує безпосередньо зі слизовою оболонкою порожнини рота. Типова форма перорального введення терапевтичних агентів включає застосування таблеток або капсул. Таким чином, у одному з варіантів здійснення сполука(и) або комбінація сполук, описаних у даного документі, можуть бути введені пероральним способом окремо або у комбінації з введенням певних компонентів схеми лікування внутрішньовенним або парентеральним способом.

Фармацевтичні препарати

Сполука(и) формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути введені у складі фармацевтичного препарату. Фармацевтичні препарати/композиції, що розглядаються у даному винаході, містять, окрім носія, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, або комбінацію сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, необов'язково у комбінації з додатковим агентом, таким як, наприклад, іпілімумаб або його фармацевтично прийнятна сіль.

Фармацевтичні препарати/композиції, які розглядаються у даному винаході, також можуть бути призначені для введення шляхом ін'єкції та включають водні розчини, масляні суспензії, емульсії (з кунжутним маслом, кукурудзяним маслом, бавовняним маслом або арахісовим маслом), а також еліксири, маніт, декстрозу, або стерильний водний розчин та аналогічні фармацевтичні наповнювачі. Водні розчини у фізіологічному розчині також звичайно застосовують для ін'єкцій. Також можна застосовувати етанол, гліцерин, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколь та т. п. (та їх підходящі суміші), похідні циклодекстрину та рослинні масла. Належна текучість може підтримуватися, наприклад, за допомогою покриття, такого як лецитин, шляхом підтримання потрібного розміру частинок у випадку дисперсії та/або застосування поверхнево-активних речовин. Дія мікроорганізмів може бути попереджена за рахунок різних антибактеріальних та протигрибкових агентів, наприклад, парабенів, хлорбутанолу, фенолу, сорбінової кислоти, тимеросалу та тому подібного.

Стерильні розчини для ін'єкцій отримують шляхом включення сполуки (сполук), що входять до складу, у необхідній кількості, у якій підходить розчинник з різними іншими інгредієнтами, такими як перераховані вище, або за необхідності, з наступною стерилізуючою фільтрацією. Як правило, дисперсії отримують шляхом включення різних стерилізованих активних інгредієнтів у стерильний наповнювач, що містить основне дисперсійне середовище та інші необхідні інгредієнти з числа перерахованих вище. У випадку стерильних порошків для приготування стерильних розчинів для ін'єкцій кращими способами одержання є методики вакуумного сушіння та ліофілізації, які дозволяють отримати порошок активного інгредієнту(ів) у комбінації з будь-яким додатковим бажаним інгредієнтом з їх розчину, попередньо стерилізованого фільтруванням.

При виготовленні фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, необов'язково у комбінації з додатковим агентом/видом терапії, придатними для цієї мети, або їх фармацевтично прийнятною сіллю, активний інгредієнт звичайно розбавляють допоміжною речовиною або носієм та/або поміщають у або змішують з таким носієм, який може мати форму капсули, саше, паперу або іншого контейнера. Коли допоміжна речовина слугує розріджувачем, вона може являти собою тверду, напівтверду або рідку речовину (як зазначено вище), яка виконує функцію наповнювача, носія або середовища для активного інгредієнту. Таким чином, композиції можуть мати форму таблеток, пігулок,

порошків, пастилок, саше, облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у твердому або у рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 20 мас. % активних речовин, м'яких та твердих желатинових капсул, стерильних розчинів для ін'єкцій та упакованих у стерильних умовах порошків.

Деякі приклади підходящих допоміжних речовин включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмалі, гуміарабік, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, стерильну воду, сироп та метилцелюлозу. Препарати можуть додатково включати: змащуючі агенти, такі як тальк, стеарат магнію та мінеральне масло; змочувальні агенти; емульгуючі та суспендуєчі агенти; консерванти, такі як метил- та пропілгідроксибензоати; підсолоджувачі; та смакоароматичні добавки.

Композиції відповідно до винаходу можуть бути введені у склад лікарських форм таким чином, щоб забезпечити швидке, стійке або уповільнене вивільнення активного інгредієнту після введення пацієнту, з використанням методик, відомих у даній галузі техніки. У одному з варіантів здійснення застосовують лікарські форми з уповільненим вивільненням. Системи доставки лікарського засобу з контрольованим вивільненням для перорального введення включають системи осмотичних насосів та системи розчинення, що містять резервуари з полімерним покриттям або склади матриці лікарський засіб-полімер.

Деякі композиції переважно виготовляють у формі одиначної лікарської форми. Термін "одиначні лікарські форми" або "комбінована одиниця дозування" відноситься до фізично дискретних одиниць, що підходять як одиначні дози для людей та інших ссавців, де кожна одиниця містить завчасно визначену кількість однієї або більше активних речовин (наприклад, сполуки (I), необов'язково у комбінації з додатковим агентом), розраховану для досягнення бажаного ефекту, у поєднанні з підходящою фармацевтичною допоміжною речовиною, наприклад, у таблетці, капсулі, ампулі або флаконі для ін'єкції. Однак зрозуміло, що кількість кожного активного агента, що фактично вводиться, буде визначатися лікарем з урахуванням значимих обставин, включаючи стан, який необхідно лікувати, вибраний спосіб введення, сполуки, що фактично вводяться, та їх відносну активність, вік, масу тіла та відповідь окремо взятого пацієнта, важкість симптомів пацієнта та т. п.

Для приготування твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт(и) змішують з фармацевтичною допоміжною речовиною з утворенням твердої композиції попереднього препарату, що містить однорідну суміш сполуки відповідно до даного винаходу. Під позначенням цих композицій попередніх препаратів як гомогенних мається на увазі, що активний інгредієнт(и) рівномірно розподілений по всій композиції, таким чином, що композиція може бути легко підрозділена на однаково ефективні одиначні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки та капсули.

Таблетки або пігулки, що містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль відповідно до даного винаходу, необов'язково у комбінації з другим агентом, можуть бути покриті оболонкою або іншим чином складені для одержання лікарської форми, що забезпечує перевагу пролонгованої дії, або для захисту від кислого середовища шлунку. Наприклад, таблетка або пігулка може містити внутрішній дозований елемент та зовнішній дозований елемент, причому останній має форму оболонки, що покриває перший. У одному з варіантів здійснення внутрішній дозований елемент може містити сполуку (I), а зовнішній дозований елемент може містити другий або додатковий агент, або навпаки. Альтернативно, комбінована одиниця дозування може мати суміжну конфігурацію, як у капсулі або таблетці, де одна частина або половина таблетки або капсули заповнена препаратом сполуки формули (I), а інша частина або половина таблетки або капсули містить додатковий агент.

Для таких кишковорозчинних шарів або покриттів можна використовувати самі різні матеріали, включаючи ряд полімерних кислот та сумішей полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт та ацетат целюлози. Фахівцю у даній галузі техніки відомі методи та матеріали, що використовуються при виробництві дозованих форм препаратів, розкритих у даному документі.

"Лікарська форма з уповільненим вивільненням" або "лікарська форма з пролонгованим вивільненням" являє собою лікарську форму, розроблену для повільного вивільнення терапевтичного агента у організм впродовж тривалого періоду часу, тоді як "лікарська форма з негайним вивільненням" являє собою лікарську форму, розроблену для швидкого вивільнення терапевтичного агента у організм впродовж більш короткого періоду часу. У деяких випадках лікарська форма з негайним вивільненням може бути покрита таким чином, щоб терапевтичний агент вивільнявся тільки після того, як він досягне бажаної мети у організмі (наприклад, шлунку). Спеціаліст у даній галузі техніки здатний розробити лікарські форми з уповільненим

вивільненням розкритих у даному документі сполук без проведення додаткових експериментів. Таким чином, у одному з варіантів здійснення сполука(и) або комбінація сполук, описаних у даному документі, можуть бути доставлені у складі лікарських форм з уповільненим вивільненням, окремо або у комбінації з введенням певних компонентів схеми лікування пероральним, внутрішньовенним або парентеральним способом.

Для введення сполуки формули (I), окремо або у комбінації з додатковим протираковим агентом, також може бути використаний ліофілізований препарат. Фахівцю у даній галузі техніки відомо, яким чином можна отримати та використовувати ліофілізовані препарати лікарських речовин, придатних для ліофілізації.

Для введення сполуки формули (I), окремо або у комбінації з додатковим протираковим агентом, також може бути використаний висушений розпиленням препарат. Фахівцю у даній галузі техніки відомо, яким чином можна отримати та використовувати висушені розпиленням препарати лікарських речовин, придатних для сушіння розпиленням. Для одержання лікарської форми сполуки або комбінації сполук, розкритих у даному документі, також можуть бути використані інші відомі методики одержання препаратів.

Готові вироби

Запропоновані готові вироби, що містять контейнер, у якому міститься сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. Готовий виріб може являти собою пляшку, флакон, ампулу, одноразовий аплікатор та т. п., що містять фармацевтичну композицію, запропоновану у даному винаході. Контейнер може бути сформований з різних матеріалів, таких як скло або пластик, та у одному з аспектів він також містить етикетку, розташовану на контейнері або зв'язану з ним, на якій приведені інструкції щодо застосування при лікуванні раку або запальних станів.

Слід розуміти, що активний інгредієнт може бути упакований у будь-який матеріал, здатний забезпечити розумну хімічну та фізичну стабільність, наприклад, у пакет з алюмінієвої фольги.

Також запропоновані одиничні лікарські форми фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

У готових виробках може бути використана будь-яка фармацевтична композиція, запропонована у даному винаході, також як якщо б кожна композиція була спеціально та окремо вказана як підходяща для використання у готових виробках.

Також запропонований набір, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер, суміш стереоізомерів або таутомер; етикетку та/або інструкції щодо застосування зазначеної сполуки для лікування захворювання або стану, опосередкованого активністю PD-1, PD-L1 або взаємодією PD-1/PD-L1.

У одному з варіантів здійснення інструкції відносяться до застосування фармацевтичної композиції для лікування раку, включаючи, наприклад, лейкоз або лімфому. У конкретних варіантах здійснення рак являє собою гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), невелику лімфоцитарну лімфому (SLL), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативне захворювання (MPD), хронічний мієлоїдний лейкоз (CML), множинну мієлому (MM), уповільнену неходжкінську лімфому (iNHL), рефрактерну iNHL, неходжкінську лімфому (NHL), мантийноклітинну лімфому (MCL), фолікулярну лімфому, макроглобулінемію Вальденстрема (WM), Т-клітинну лімфому, В-клітинну лімфому та дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL). У одному з варіантів здійснення рак являє собою Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз (T-ALL) або В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз (B-ALL). Неходжкінська лімфома включає уповільнені В-клітинні захворювання, які включають, наприклад, фолікулярну лімфому, лімфоплазмочитарну лімфому, макроглобулінемію Вальденстрема та лімфому з клітин маргінальної зони, а також агресивні лімфоми, які включають, наприклад, лімфому Беркітта, дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL) та мантийноклітинну лімфому (MCL). У одному з варіантів здійснення рак являє собою уповільнену неходжкінську лімфому (iNHL).

У конкретному варіанті здійснення інструкції відносяться до застосування фармацевтичної композиції для лікування аутоімунного захворювання. Конкретні варіанти здійснення аутоімунного захворювання включають астму, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз та вовчак.

Також запропонований готовий виріб, який включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, проліки або сольват; та контейнер. У одному з варіантів здійснення контейнер може являти собою флакон, посудину, ампулу, попередньо заповнений шприц або пакет для внутрішньовенного вливання.

Препарати сполуки (сполук) відповідно до даного винаходу, тобто сполуки формули (I) або комбінації сполуки формули (I) та додаткового агенту, можуть бути отримані шляхом змішування зазначених сполук або їх солі з одним або більше нетоксичними фармацевтично прийнятними наповнювачами, носіями та/або розріджувачами, та/або ад'ювантами, які сукупно називаються у даному документі допоміжними речовинами або речовинами-носіями. Сполуки відповідно до винаходу можуть бути введені будь-яким підходящим способом, переважно у формі фармацевтичної композиції, яка підходить для такого способу, та у терапевтично ефективній дозі. Сполуки або комбінація сполук відповідно до винаходу можуть бути доставлено перорально, через слизуваті оболонки, парентерально, у тому числі внутрішньосудинно, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно, підшкірно, внутрішньом'язово та інтраназально у лікарських формах, що містять звичайні фармацевтичні допоміжні речовини.

У одному з варіантів здійснення комбінація сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі та додаткового агента, придатного для лікування раку, може мати вигляд препарату із встановленою дозою або комбінованою дозою у вигляді таблетки, капсули або попередньо приготовленої суміші для внутрішньовенного введення. У ще одному варіанті здійснення комбінований препарат із встановленою дозою переважно містить сполуку формули (I) та додатковий протираковий агент. Інші препарати із встановленою дозою можуть включати попередньо приготовлені рідини, суспензії, еліксири, аерозольні спреї або пластирні форми випуску. У контексті даного документу препарати із встановленою дозою або комбінованою дозою є синонімами одночасного спільного введення активних інгредієнтів сполуки (I) та щонайменше одного додаткового агенту.

Комбінована терапія

Також запропоновані способи лікування, при яких сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять пацієнту у комбінації з одним або більше додатковими активними агентами або видами терапії. Описана у даному документі сполука може бути використана або комбінована з одним або більше додатковими терапевтичними агентами. Один або більше додаткових терапевтичних агентів включають, не обмежуючись перерахунком, інгібітор, агоніст, антагоніст, ліганд, модулятор, стимулятор, блокатор, активатор або супресор гену, ліганд, рецептор, білок, фактор, такий як гомолог 1 онкогену вірусу мишачого лейкозу Абельсона (ABL, такий як ABL1), ацетил-КоА карбоксилазу (таку як ACC1/2), активовану кіназу CDC (ACK, таку як ACK1), аденозиндезаміназу, аденозиновий рецептор (такий як A2B, A2a, A3), аденілатциклазу, АДФ-рибозилциклазу-1, рецептор адренокортикотропного гормону (ACTH), аеролізін, ген AKT1, протеїнкіназу Alk-5, лужну фосфатазу, альфа-1 адренорецептор, альфа-2 адренорецептор, альфа-кетоглутаратдегідрогеназу (KGDH), амінопептидазу N, АМФ-активуюму протеїнкіназу, кіназу анапластичної лімфоми (ALK, таку як ALK1), андрогеновий рецептор, ангіопетин (такий як ліганд-1, ліганд-2), ген ангіотензину (AGT), протеїнкіназу гомолога 1 онкогену вірусу мишачої тимоми (AKT) (таку як AKT1, AKT2, AKT3), ген аполіпопротеїну A-I (APOA1), апоптоз-індукуючий фактор, апоптозний білок (такий як 1, 2), регулюючу апоптотичні сигнали кіназу (ASK, таку як ASK1), аргіназу (I), аргініндеїміназу, ароматазу, ген астероїдного гомологу 1 (ASTE1), зв'язану з атаксією-телеангіектазією та Rad 3 (ATR) серін/треонін-протеїнкіназу, протеїнкіназу Aurora (таку як 1, 2), рецептор тирозинкінази Axl, ген, що містить бакуловірусний IAP повтор 5 (BIRC5), базиджин, ген В-клітинної лімфоми 2 (BCL2), Bcl2-зв'язуючий компонент 3, білок Bcl2, ген BCL2L11, білок та ген BCR (область локалізації сайту ініціації реаранжування), бета-адренорецептор, бета-катенін, В-лімфоцитарний антиген CD19, В-лімфоцитарний антиген CD20, молекулу В-лімфоцитарної клітинної адгезії, В-лімфоцитарний стимулюючий ліганд, ліганд кісткового морфогенетичного білку-10, модулятор ліганду кісткового морфогенетичного білку-9, білок брахіурії, рецептор брадикініну, протоонкоген B-Raf (BRAF), тирозинкіназу Bcr-Abl, бромодомен та зовнішній домен (BET)-вмісний білок (такий як BRD2, BRD3, BRD4), тирозинкіназу Брутона (BTK), кальмодулін, кальмодулін-залежну протеїнкіназу (CaMK, таку як CaMKII), раково-тестикулярний антиген 2, раково-тестикулярний антиген NY-ESO-1, ген раково-тестикулярного антигену 1B (CTAG1), каннабіноїдний рецептор (такий як CB1, CB2), карбоангідразу, казеїнкіназу (СК, таку як СКI, СКII), каспазу (таку як каспаза-3, каспаза-7, каспаза-9), CASP8-FADD-подібний регулятор цистеїнпептидази, зв'язаної з каспаза 8-апоптозом, білок домену рекрутування каспази-15, катепсин G, ген CCR5, CDK-активуючу кіназу (CAK), кіназу контрольних точок (таку як CHK1, CHK2), хемокіновий (C-C мотиву) рецептор (такий як CCR2, CCR4, CCR5, CCR8), хемокіновий (C-C мотиву) рецептор (такий як CXCR4, CXCR1 та CXCR2), ліганд хемокіну CC21, рецептор холецистокініну CCK2, хоріонічний гонадотропін, c-Kit (тирозин-протеїнкіназа Kit або CD117), клаудин (такий як 6, 18), кластер диференціювання (CD), такий як CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, ліганд рецептора CD40, ліганд CD40, ген CD40LG, CD44, CD45,

CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e, ген CD70, CD74, CD79, CD79b, ген CD79B, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, антиген CD276; ген кластерину (CLU), кластерин, с-Met (рецептор фактору росту гепатоцитів (HGFR)), комплемент C3, фактор роста сполучної тканини, субодиницю 5

5 сигналоми COP9, CSF-1 (рецептор колонієстимулюючого фактору 1), ген CSF2, рецептор CTLA-4 (цитотоксичний Т-лімфоцитарний білок 4), циклін D1, циклін G1, циклінзалежні кінази (CDK, така як CDK1, CDK1B, CDK2-9), циклооксигеназу (таку як 1, 2), ген CYP2B1, цистеїн-пальмітоїлтрансферазу дикобраза, цитохром P450 11B2, цитохром P450 17, цитохром P450 17A1, цитохром P450 2D6, цитохром P450 3A4, цитохром P450-редуктазу, cytokine signalling

10 (передача сигналів від цитокіна)-1, cytokine signalling-3, цитоплазматичну ізоцитратдегідрогеназу, цитозиндезаміназу, цитозин-ДНК-метилтрансферазу, цитотоксичний Т-лімфоцитарний білок-4, ген DDR2, дельта-подібний ліганд білку (такий як 3, 4), дезоксирибонуклеаза, ліганд Dickkopf-1, дигідрофолатредуктазу (DHFR), дигідропіримідиндегідрогеназу, дипептидилпептидазу IV, рецептор з дискоїдиновим доменом

15 (DDR, такий як DDR1), ДНК-зв'язуючий білок (такий як HU-бета), ДНК-залежну протеїнкіназу, ДНК-гіразу, ДНК-метилтрансферазу, ДНК-полімеразу (таку як альфа), ДНК-праймазу, dUTP-пірофосфатазу, L-дофахромтауомераза, білок, подібний білку мікротрубочок голкошкірих 4, тирозинкіназний рецептор EGFR, еластаза, фактор елонгації 1-альфа 2, фактор елонгації 2, ендоглін, ендонуклеаза, ендоплазмін, ендосіалін, ендостатин, ендотелін (такий як ET-A, ET-B),

20 посилювач гомологу zeste 2 (EZH2), тирозинкіназу ефрину (EPH) (таку як EphA3, Ephb4), ліганд ефрину B2, епідермальний фактор росту, рецептори епідермального фактору росту (EGFR), ген рецептору епідермального фактору росту (EGFR), епіген, адгезивну молекулу епітеліальних клітин (EPCAM), тирозинкіназний рецептор Erb-b2 (v-erb-b2 гомолог 2 онкогену вірусу еритробластозу птахів), тирозинкіназний рецептор Erb-b3, тирозинкіназний рецептор Erb-b4, E-селектин, естрадіол-17-бета дегідрогеназу, естрогеновий рецептор (такий як альфа, бета),

25 рецептор, зв'язаний з естрогеном, ген еукаріотичного фактору ініціації трансляції 5A (EIF5A), експортин 1, кіназу, регульовану позаклітинними сигналами (таку як 1, 2), кінази, регульовані позаклітинними сигналами (ERK), фактор (такий як Ха, VIIa), рецептор фарнезоїду x (FXR), Fas-ліганд, синтазу жирних кислот (FASN), ферритин, ліганд FGF-2, ліганд FGF-5, фактор росту фібробластів (FGF, такий як FGF1, FGF2, FGF4), фібрoneктин, Fms-подібну тирозинкіназу-3 (Flt3), ліганд Fms-подібної тирозинкінази-3 (FLT3L), кіназу фокальної адгезії (FAK, таку як FAK2), простат-специфічний мембранний антиген, фолатгідролазу 1 (FOLH1), рецептор фолієвої кислоти (такий як альфа), фолат, транспортер фолатів 1, тирозинкіназу FYN, фермент, розщеплюючий білок у місці спарених основних амінокислот (FURIN), бета-глюкуронідазу,

35 галактозилтрансферазу, галектин-3, гангліозид GD2, глюкокортикоїд, глюкокортикоїд-індукований рецептор сімейства TNFR (GITR), глутаматкарбоксипептидазу II, глутаміназу, глутатіон-S-трансферазу P, глікоген-синтаза-кіназу (GSK, така як 3-бета), гліпікан-3 (GPC3), гонадотропін-вивільнюючий гормон (GNRH), рецептор гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору (GM-CSF), ліганд гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору (GCSF), білок, зв'язаний з рецептором фактору росту 2 (GRB2), Grp78 (регульований глюкозою білок 78 кДа) кальцій-зв'язуючий білок, ген молекулярного шаперону groEL2, гемоксигеназу 1 (HO1), білки теплового шоку (такий як 27, 70, 90 альфа, бета), ген білку теплового шоку, рецептор термостабільного ентеротоксину, білок hedgehog, гепарапазу, фактор

40 росту гепатоцитів, HERV-H LTR зв'язуючий білок 2, гексокіназу, H2-гістаміновий рецептор, гістонову метилтрансферазу (DOT1L), гістондеацетилазу (HDAC, таку як 1, 2, 3, 6, 10, 11), гістон H1, гістон H3, антиген HLA класу I (A-2 альфа), антиген HLA класу II, білок гомеобокса NANOG, ген HSPB1, людський лейкоцитарний антиген (HLA), білок вірусу папіломи людини (такий як E6, E7), гіалуронову кислоту, гіалуронідазу, фактору, індукованого гіпоксією, 1-альфа (HIF1α), імпринтинговий ген транскрипта, що експресується при вагітності (H19), мітоген-активуючий протеїнкіназу 1 (MAP4K1), тирозин-протеїнкіназу HCK, I-каппа-B кіназу (IKK, таку як IKKβ), IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-12, ген IL-12, IL-15, IL-17, ген IL-2, альфа-субодиницю рецептору IL-2, IL-2, рецептор IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, імуноглобулін (такий як G, G1, G2, K, M), Fc-рецептор імуноглобуліну, Fc-рецептор імуноглобуліну гамма (такий як I, III, IIIA), індоламін-2,3-діоксигеназу (IDO, таку як IDO1), інгібітор індоламін-пірол-2,3-діоксигенази 1, інсуліновий

45 рецептор, інсуліноподібний фактор росту (такий як 1, 2), інтегрин альфа-4/бета-1, інтегрин альфа-4/бета-7, інтегрин альфа-5/бета-1, інтегрин альфа-V/бета-3, інтегрин альфа-V/бета-5, інтегрин альфа-V/бета-6, молекулу міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1), інтерферон (такий як альфа, альфа 2, бета, гамма), інтерферон-індуцибельний білок, що відсутній при меланомі 2 (AIM2), рецептор інтерферону I типу, ліганд інтерлейкіну 1, рецептор інтерлейкіну 13 альфа 2, ліганд інтерлейкіну 2, рецептор інтерлейкіну-1-асоційовану кіназу 4 (IRAK4), інтерлейкін-2, ліганд

60

інтерлейкіну-29, ізоцитратдегідрогеназу (така як IDH1, IDH2), Янус-кіназу (JAK, таку як JAK1, JAK2), Jun N-термінальну кіназу, ген калікреїн-зв'язаної пептидази 3 (KLK3), Ig-подібний рецептор клітин-кілерів, рецептор з доменом, що містить кіназну вставку (KDR), кінезин-подібний білок KIF11, ген гомологу вірусного онкогену саркоми щурів Кирстен (KRAS), рецептор кіссептину (KiSS-1), ген KIT, тирозинкіназу гомолога вірусного онкогену саркоми кішок v-kit Харді-Цукермана 4 (KIT), лактоферрин, ланостерин-14 деметилазу, LDL рецептор-асоційований білок-1, лейкотриєн-А4-гідролазу, лістеріолізін, L-селектин, рецептор лютеїнізуючого гормону, ліази, білок гену активації лімфоцитів 3 (LAG-3), лімфоцитарний антиген 75, рецептор лімфоцитарного функціонального антигену-3, лімфоцит-специфічну тирозинову протеїнкіназу (LCK), лімфотактин, Lyn (Lck/Yes нову) тирозинкіназу, лізиндеметилази (такі як KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), рецептор лізофосфатидної кислоти-1, ген білку сімейства білків лізосомальної мембрани (LAMP), гомолог лізілоксидази 2, білок лізілоксидази (LOX), лізілоксидазоподібний білок (LOXL, такий як LOXL2), кіназу прогеніторних гемопоетичних клітин 1 (HPK1), ген рецептору фактору росту гепатоцитів (MET), ліганд макрофагального колонієстимулюючого фактору (MCSF), фактор інгібування міграції макрофагів, ген MAGEC1, ген MAGEC2, головний білок vault, MAPK-активуюсму протеїнкіназу (таку як MK2), зв'язаний з Mas рецептор, спряжений з G-білком, матриксну металопротеїназу (MMP, таку як MMP2, MMP9), білок диференціювання Mcl-1, p53-зв'язуючий білок Mdm2, білок Mdm4, антиген меланому Melan-A (MART-1), білок меланоцитів Pmel 17, ліганд меланоцитостимулюючого гормону, ген антигену меланому сімейства A3 (MAGEA3), меланома-асоційований антиген (такий як 1, 2, 3, 6), мембранну мідну амінооксидазу, мезотелін, тирозинкіназу MET, метаботропний рецептор глутамату 1, металоредуктазу STEAP1 (шеститрансмембранний епітеліальний простатичний антиген 1), метастин, метіонінамінопептидазу-2, метилтрансферазу, мітохондріальну 3-кетואцил-коензим-А-тіолазу, мітоген-активуюсму протеїнкіназу (MAPK), мітоген-активуюсму протеїнкіназу (MEK, таку як MEK1, MEK2), mTOR (механістична мішень рапаміцину (серін/треонін-кіназа), комплекс mTOR (такий як 1, 2), муцин (такий як 1, 5A, 16), гомолог mut T (MTH, такий як MTH1), протоонкогенний білок Мус, ген мієлоїдного лейкозу 1 (MCL1), білок міристоїльованого аланін-багатого субстрату протеїнкінази C (MARCKS), НАД АДФ-рибозилтрансферазу, рецептор натрійуретичного пептиду C, молекулу адгезії нервових клітин 1, рецептор нейрокініну 1 (NK1), рецептор нейрокініну, нейроплін 2, NF-κB-активуючий білок, NIMA-зв'язану кіназу 9 (NEK9), синтазу оксиду азоту, рецептор NK-клітин, рецептор NK3, NKG2 A B активуючий NK-рецептор, норадреналіновий транспортер, Notch (такий як рецептор Notch-2, рецептор Notch-3, рецептор Notch-4), ядерний фактор-2, подібний еритроїдному деривату-2, ядерний фактор (NF) каппа B, нуклеолін, нуклеофосмін, кіназу анапластичної лімфоми та нуклеофосміну (NPM-ALK), 2-оксоглутаратдегідрогеназу, 2,5-оліго-аденілат-синететазу, O-метилгуанін-ДНК-метилтрансферазу, опіоїдний рецептор (такий як дельта), орнітиндекарбоксилазу, оротат-фосфорибозилтрансферазу, орфанний ядерний гормональний рецептор NR4A1, остеокальцин, фактор диференціювання остеокластів, остеопонтин, рецептор OX-40 (член суперсімейства рецепторів фактору некрозу пухлин 4 TNFRSF4 або CD134), білок P3, кіназу p38, MAP-кіназу p38, білок-супресор пухлинного росту p53, ліганд паратиреоїдного гормону, рецептори, які активуються пероксисомними проліфераторами (PPAR, такі як альфа, дельта, гамма), Р-глікопротеїн (такий як 1), гомолог фосфатази та тензину (PTEN), фосфатидилінозитол-3-кіназу (PI3K), фосфоінозитид-3-кіназу (PI3K, таку як альфа, дельта, гамма), кіназу фосфорилази (PK), ген PKN3, плацентарний фактор роста, фактор росту тромбоцитів (PDGF, такий як альфа, бета), фактор росту тромбоцитів (PDGF, такий як альфа, бета), транспортер плейотропної лікарської резистентності, плексин B1, ген PLK1, Polo-подібну кіназу (PLK), Polo-подібну кіназу 1, полі(АДФ-рибоза)-полімераза (PARP, таку як PARP1, 2 та 3), ген переважно експресованого антигену меланому (PRAME), преніл-зв'язуючий білок (PrPB), можливий фактор транскрипції PML, прогестероновий рецептор, білок програмованої клітинної смерті 1 (PD-1), інгібітор ліганду програмованої клітинної смерті 1 (PD-L1), ген просапозину (PSAP), рецептор простаноїду (EP4), простато-специфічний антиген, простатичну кислу фосфатазу, протеасому, білок E7, фарнезилтрансферазу, протеїнкіназу (PK, таку як A, B, C), тирозин-протеїнкіназу, тирозинфосфатазу-бета, протоонкогенну серін/треонін-протеїнкіназу (PIM, таку як PIM-1, PIM-2, PIM-3), Р-селектин, пурин-нуклеозидфосфорилазу, пуринергічний рецептор P2X ліганд-залежний іонний канал 7 (P2X7), піруватдегідрогеназу (PDH), кіназу піруватдегідрогенази, піруваткіназу (PYK), 5-альфа-редуктазу, проетинкіназу Raf (таку як 1, B), ген RAF1, ген Ras, ГТФазу Ras, ген RET, рецептор тирозинкінази Ret, білок ретинобластоми, рецептор ретиноєвої кислоти (такий як гамма), ретиноїдний X рецептор, ГТФазу Rheb (гомолог Ras, що у великій кількості міститься у головному мозку), Rho (гомолог Ras)-асоційовану протеїнкіназу 2, рибонуклеазу, рибонуклеотидредуктазу (таку як субодинаця M2), рибосомальну

протеїнкіназу S6, PHK-полімераза (таку як I, II), тирозинкіназу Ron (Recepteur d'Origine Nantais), ген ROS1 (ROS протоонкоген 1, рецепторна тирозинкіназа), тирозинкіназу Ros1, транскрипційний фактор, зв'язаний з карликовістю 3, гамма-секретаза, кальцій-зв'язуючий білок S100 A9, саркоплазматичну кальцій-АТФазу, білок вторинний мітохондріальний активатор каспаз (SMAC), секретований зв'язаний з опіком білок-2, семафорин-4D, серінову протеазу, серін/треонін-кіназу (STK), серін/треонін-протеїнкіназу (TBK, таку як TBK1), перетворювач сигналів та активатор транскрипції (STAT, такий як STAT-1, STAT-3, STAT-5), член 7 сімейства сигнальних лімфоцит-активуючих молекул (SLAM), ген шеститрансміембранного епітеліального простатичного антигену (STEAP), SL ліганд цитокину, рецептор smoothed (SMO), натрій-йодний котранспортер, натрій-фосфатний котранспортер 2B, рецептор соматостатину (такий як 1, 2, 3, 4, 5), білок Sonic hedgehog, Son of sevenless (SOS), фактор транскрипції специфічний білок 1 (Sp1), сфінгомелінсинтазу, сфінгозинкіназу (таку як 1, 2), сфінгозин-1-фосфатний рецептор-1, тирозинкіназу селезінки (SYK), ген SRC, тирозинкіназу Src, ген STAT3, стероїдсульфатазу, рецептор стимулятору генів інтерферону (STING), білок-стимулятор генів інтерферону, ліганд стромального клітинного фактору 1, SUMO (невеликий убіквітин-подібний модифікатор), супероксиддисмутаза, білок сурвівін, синапсин 3, синдекан-1, альфа-синуклеїн, Т-клітинний поверхневий глікопротеїн CD28, tank-зв'язуючу кіназу (TBK), ген субодиноці В PHK-полімерази I TATA бокс-зв'язуючого білок-асоційованого фактору (TAF1B), дзета-ланцюг Т-клітинного CD3 глікопротеїну, диференціювальний антиген Т-клітин CD6, білок 3, що містить домени Т-клітинного імуноглобуліну та муцину (TIM-3), Т-клітинний поверхневий глікопротеїн CD8, протеїн-тирозинкіназу Тес, рецептор тирозинкінази Тек, теломераза, ген зворотної транскриптази теломерази (TERT), тенасцин, ліганд TGF-бета 2, рецептор тромбопоетину, тимідинкіназу, тимідинфосфорилазу, тимідилатсинтазу, тимозин (такий як альфа 1), рецептор тиреоїдного гормону, рецептор тиреостимулюючого гормону, тканинний фактор, TNF-зв'язаний апоптоз-індукуючий ліганд, TNFR1-асоційований домен смерті, рецептор TNF-зв'язаного апоптоз-індукуючого ліганду (TRAIL), ген TNFSF11, ген TNFSF9, Toll-подібний рецептор (TLR, такий як 1-13), топоізомераза (таку як I, II, III), фактор транскрипції, трансфераза, трансферин, кіназу трансформуючого фактору росту (TGF, таку як бета), рецепторну кіназу трансформуючого фактору росту TGF- β , трансглутаміназу, білок, зв'язаний з транслокацією, трансміембранний глікопротеїн NMB, трансдуктор кальцієвого сигналу Tror-2, ген трофобластичного глікопротеїну (TPBG), трофобластичний глікопротеїн, рецептор тропоміозин-рецепторної кінази (Trk) (такий як TrkA, TrkB, TrkC), триптофан-5-гідроксилазу, тубулін, фактор некрозу пухлини (TNF, такий як альфа, бета), рецептор фактору некрозу пухлини 13C, локус прогресування пухлини 2 (TPL2), ген пухлинного білку 53 (TP53), ген кандидатного онкосупресору 2 (TUSC2), тирозиназу, тирозингідроксилазу, тирозинкіназу (TK), рецептор тирозинкінази, рецептор тирозинкінази з імуноглобулін-подібним та EGF-подібним доменами (TIE), інгібітор тирозин-протеїнкінази ABL1, убіквітин, ізофермент убіквітин карбокси-кінцева гідролаза L5, тіоестеразу убіквітину-14, фермент, кон'югуючий убіквітин E2I (UBE2I, UBC9), уреазу, урокіназний активатор плазміногену, утероглобін, ванілоїд VR1, білок адгезії ендотелію судин 1 типу, рецептор фактору росту ендотелію судин (VEGFR), V-доменний імуноглобуліновий супресор Т-клітинної активації (VISTA), рецептор VEGF-1, рецептор VEGF-2, рецептор VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, віментин, рецептор вітаміну D3, протоонкогену тирозин-протеїнкіназу Yes, протеїнкіназу Wee-1, антиген пухлини Вільмса 1, білок пухлини Вільмса, Х-зціплений інгібітор апоптозу, білковий фактор транскрипції з цинковими пальцями або будь-яку їх комбінацію.

Таким чином, у одному з варіантів здійснення спосіб лікування раку та/або захворювань або симптомів, які супроводжують рак, загострюються або викликаються раком, наприклад, алергійного захворювання, та/або аутоімунного, та/або запального захворювання, та/або гострої запальної реакції, включає введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, необов'язково у комбінації з додатковим агентом (наприклад, другим, третім, четвертим або п'ятим активним агентом), який може бути придатним для лікування раку, алергійного захворювання, та/або аутоімунного, та/або запального захворювання, та/або гострої запальної реакції, яка присутня при раку або супроводжує його. Лікування другим, третім, четвертим або п'ятим активним агентом може проводитися до, одночасно з або після лікування сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю. У одному з варіантів здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль знаходиться у комбінації з іншим активним агентом у одній лікарській формі. Підходящі протипухлинні або протиракові терапевтичні засоби, які можуть застосовуватися у комбінації зі сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю, включають, не обмежуючись перерахованим, хіміотерапевтичні агенти, наприклад, мітоміцин С, карбоплатин,

таксол, цисплатин, паклітаксел, етопозид, доксорубіцин або комбінацію, що містить щонайменше один із зазначених вище хіміотерапевтичних агентів. Також можуть застосовуватися радіотерапевтичні протипухлинні агенти, окремо або у комбінації з хіміотерапевтичними агентами.

5 Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть бути ефективні як хіміосенсибілізуючі агенти і, таким чином, можуть бути ефективні у комбінації з іншими хіміотерапевтичними лікарськими засобами, зокрема, лікарськими засобами, що індукують апоптоз. Таким чином, у одному з варіантів здійснення даного винаходу запропонований спосіб підвищення чутливості ракових клітин до хіміотерапії, що включає введення пацієнту, який
10 потребує хіміотерапії або проходить курс хіміотерапії, хіміотерапевтичного агенту разом зі сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю у кількості, достатній для підвищення чутливості ракових клітин до хіміотерапевтичного агенту.

Комбінована протиракова терапія

15 Описані у даному документі сполуки можуть бути використані або комбіновані з одним або більше з хіміотерапевтичного агенту, протиракового агенту, антиангіогенного агенту, антифіброзного агенту, імунотерапевтичного агенту, терапевтичного антитілу, біспецифічного антитіла та "антитілоподібного" терапевтичного білку (такого як DART®, Duobodies®, Bites®, XmAb®, TandAb®, похідні Fab), кон'югату антитіло-лікарський засіб (ADC), радіотерапевтичного агента, протипухлинного агенту, антипроліферативного агенту, онколітичного вірусу,
20 модифікатору або редактору генів (наприклад, CRISPR/Cas9, нуклеази з цинковими пальцями або синтетичні нуклеази, TALEN), імунотерапевтичного агенту на основі CAR (химерний антигенний рецептор) Т-клітин, сконструйованого Т-клітинного рецептору (TCR-T) або будь-якою їх комбінацією. Ці терапевтичні агенти можуть мати форму сполук, антитіл, поліпептидів або полінуклеотидів. У одному з варіантів здійснення у заявці запропонований продукт, що
25 містить сполуку, описану у даному документі, та додатковий терапевтичний агент у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування у терапії.

У контексті даного документу мається на увазі, що термін "хіміотерапевтичний агент" або "хіміотерапевтичний препарат" (або "хіміотерапія" у випадку лікування хіміотерапевтичним
30 агентом) охоплює будь-яку небілкову (тобто непептидну) хімічну сполуку, придатну для лікування раку. Приклади хіміотерапевтичних агентів включають, не обмежуючись перерахованим: алкілюючі агенти, такі як тіотепа та циклофосфамід (CYTOXAN®); алкілсульфонати, такі як бусульфат, імпросульфат та піпосульфат; азириди, такі як бензодепа, карбоквон, метуредеп та уредеп; етиленіміни та метиламеламіни, включаючи алтретамін, триетиленмеламін, триетиленфосфорамід, триетилентіофосфорамід та триметилломеламін; ацетогеніни, особливо буллатацин та буллатаціон; камптотецин, включаючи синтетичний аналог топотекан; бріостатин, калістатин; CC-1065, включаючи його синтетичні аналоги адоцелезин, карцелізін та біцелезин; криптофіцини, зокрема, криптофіцин 1 та криптофіцин 8; доластатин; дуокарміцин, включаючи його синтетичні аналоги KW-2189 та
40 CBI-TMI; елеутеробін; 5-азацитидин; панкреатистатин; саркодиктїїн; спонгістатин; азотисті іприти, такі як хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамід, глүфосфамід, евофосфамід, бендамустин, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретаміну оксиду гідрохлорид, мелфалан, новембіцин, фенестерин, преднімустин, трофосфамід та урациловий іприт; нітрозосечовини, такі як кармустин, хлорозотоцин, форемустин, ломустин, німустин та ранімустан; антибіотики,
45 такі як ендінові антибіотики (наприклад, каліхіміцин, особливо, каліхіміцин гамма II та каліхіміцин phil1), динеміцин, включаючи динеміцин А, біфосфонати, такі як хлордронат, еспераміцин, хромофор неокарциностантин та споріднені хромпротеїнові антибіотики хромофори, аклациноміцини, актиноміцин, аутраміцин, азасерін, блеоміцини, кактиноміцин, карабіцин, карміноміцин, карзинофілін, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин,
50 6-діазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубіцин (включаючи морфолінодоксорубіцин, ціаноморфолінодоксорубіцин, 2-піролінодоксорубіцин та деоксидоксорубіцин), епірубіцин, езорубіцин, ідарубіцин, марцелломіцин, мітоміцини, такі як мітоміцин С, мікофенолова кислота, ногаламіцин, оливоміцини, пепломіцин, порфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидин, убенімекс, зиностатин та зорубіцин; антиметаболіти,
55 такі як метотрексат та 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолієвої кислоти, такі як демоптерин, метотрексат, птероптерин та триметотрексат; аналоги пурину, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн та тіогуанін; аналоги піримідину, такі як анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидезоксиуридин, доксифлуридин, еноцитабін та флоксуридин; андрогени, такі як калустерон, дромостанолон пропіонат, епітіостанол,
60 мепітіостан та тестолактон; засоби, що пригнічують функції надниркових, такі як

аміноглутетимід, мітотан та трилостан; компенсатори фолієвої кислоти, такі як фолінова кислота; радіотерапевтичні агенти, такі як радій-223; трихотехени, особливо Т-2 токсин, верракурин А, роридин А та ангідин; таксоїди, такі як паклітаксел (TAXOL®), абраксан, доцетаксел (TAXOTERE®), кабазитаксел, BIND-014, тезетаксел; аналоги платини, такі як цисплатин та карбоплатин, NC-6004 наноплатин; ацеглатон; альдофосфаміду глікозид; амінолевулінова кислота; енілурацил; амсакрин; гестрабуцил; бісантрен; едатрексат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; елфорнітин; елліптину ацетат; епотилон; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовина; лентинан; лейковорин; лонідамін; майтанзиноїди, такі як майтанзин та анзамітоцини; мітогуазон; мітоксантрон; мопідамол; нітракрин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; лозоксантрон; фторпіримідин; фолінова кислота; подофілінова кислота; 2-етилгідрозид; прокарбазин; полісахарид-К (PSK); разоксан; ризоксин; сизофіран; спірогерманій; теноуазонова кислота; трабектедин, триазиквон; 2,2',2''-трихлортриміламін; уретан; віндезин; дакарбазин; манномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид ("Ага-С"); циклофосфамід; тіотепа; хлорамбуцил; гемцитабін (GEMZAR®); 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; вінбластин; препарати платини; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоксантрон; ванкрисдин; вінорелбін (NAVELBINE®); новантрон; теніпозид; едатрексат; дауноміцин; аміноптерин; кселода; ібандронат; CPT-11; інгібітор топоізомерази RFS 2000; диформетилорнітин (DFMO); ретиноїди, такі як ретиноєва кислота; капецитабін; NUC-1031; FOLFIRI (фторурацил, лейковорин та іринотекан); та фармацевтично прийнятні солі, кислоти або похідні будь-якого з перерахованих вище.

Описана у даному документі сполука може бути використана або комбінована з одним або більше додатковими терапевтичними агентами. За своїм механізмом дії терапевтичні агенти можуть бути класифіковані, наприклад, на наступні групи:

антиметаболіти/протиракові агенти, такі як аналоги піримідину флоксуридин, капецитабін, цитарабін, CPX-351 (ліпосомальний цитарабін, даунорубіцин) та TAS-118;

аналоги пурину, антагоністи фолієвої кислоти (такі як пралатрексат) та споріднені інгібітори; антипроліферативні/антимітотичні агенти, у тому числі продукти природного походження, такі як алкалоїди барвінку (вінбластин, вінкрисдин) та агенти, що руйнують мікротрубочки, такі як таксан (паклітаксел, доцетаксел), вінбластин, нокадазол, епотилони, вінорелбін (NAVELBINE®) та епіподофілотоксини (етопозид, теніпозид);

ДНК-пошкоджуючі агенти, такі як актиноміцин, амсакрин, бусульфан, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамід (CYTOXAN®), дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, іфосфамід, мелфалан, мерхлоретамін, мітоміцин С, мітоксантрон, нітрозосечовина, прокарбазин, таксол, такотер, теніпозид, етопозид та триетилентіофосфорамід;

агенти, гіпометилуючі ДНК, такі як гуадецитабін (SGI-110), ASTX727; антибіотики, такі як дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, ідарубіцин, антрацикліни, мітоксантрон, блеоміцини, плікаміцин (мітраміцин);

ферменти, такі як L-аспарагіназа, яка системно метаболізує L-аспарагін та позбавляє його клітини, не здатні синтезувати свій власний аспарагін;

антитромбоцитарні засоби; ДНКі олігонуклеотиди, націлені на Bcl-2, такі як PNT2258; агенти, активуючі або реактивуючі латентний вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), такі як панобіностат та ромідепсин;

стимулятори аспарагінази, такі як крисантаспаза (Erwinase®) та GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), каласпаргаза пегол;

інгібітори пан-Trk, ROS1 та ALK, такі як ентректиніб, TPX-0005; інгібітори кінази анапластичної лімфоми (ALK), такі як алектиніб, церитиніб;

антипроліферативні/антимітотичні алкілюючі агенти, такі як азотисті іприти циклофосфамід та аналоги (мелфалан, хлорамбуцил, гексаметилмеламін, тіотепа), алкілнітрозосечовини (кармустин) та аналоги, стрептозоцин та триазени (дакарбазин);

антипроліферативні/антимітотичні антиметаболіти, такі як аналоги фолієвої кислоти (метотрексат);

комплексні сполуки платини (цисплатин, оксалиплатин та карбоплатин), прокарбазин, гідроксисечовина, мітотан та аміноглутетимід;

гормони, аналоги гормонів (естроген, тамоксифен, гозерелін, бікалутамід та нілутамід) та інгібітори ароматази (петрозол та анастрозол);

антикоагулянти, такі як гепарин, синтетичні солі гепарину та інші інгібітори тромбіну;

фібринолітичні агенти, такі як тканинний активатор плазміногену, стрептокіназа, урокіназа, аспірин, дипіридамол, тиклопідин та клопідогрел;

- антиміграційні агенти;
 антисекреторні засоби (брефельдин);
 імунодепресанти, такі як такролімус, сіролімус, азатіоприн та мікофенолат;
 інгібітори факторів росту та інгібітори фактору росту ендотелію судин;
 5 інгібітори фактору росту фібробластів, такі як FPA14;
 антитіла до VEGFR, такі як IMC-3C5, GNR-011, танібірумаб;
 антитіла до VEGF/DDL4, такі як ABT-165;
 антитіла до кадгеринів, такі як HKT-288;
 антитіла до CD70, такі як AMG-172;
 10 антитіла до білку, що містить багатий на лейцин повтор 15 (LRRC15), такі як ABBV-085 та ARGX-110;
 блокатори ангіотензинових рецепторів, донори оксиду азоту;
 антисмислові олігонуклеотиди, такі як AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (прексигеберсен), IONIS-STAT3-2.5Rx;
 15 олігонуклеотиди інтерферуючих ДНК, такі як PNT2258, AZD-9150;
 антитіла до ANG-2, такі як MEDI3617 та LY3127804;
 антитіла до ANG-1/ANG-2, такі як AMG-780;
 антитіла до MET/EGFR, такі як LY3164530;
 антитіла до EGFR, такі як ABT-414, AMG-595, нецитумумаб, ABBV-221, депатуксизумаб,
 20 мафодотин (ABT-414), томузотуксимаб, ABT-806, вектибікс, модотуксимаб, RM-1929;
 антитіла до CSF1R, такі як емактузумаб, LY3022855, AMG-820, FPA-008 (кабіралізумаб);
 антитіла до CD40, такі як RG7876, SEA-CD40, APX-005M, ABBV-428;
 антитіла до ендогліну, такі як TRC105 (каротуксимаб);
 антитіла до CD45, такі як 131I-BC8 (ломаб-В);
 25 антитіла до HER3, такі як LJM716, GSK2849330;
 антитіла до HER2, такі як маргетуксимаб, MEDI4276, BAT-8001;
 антитіла до HLA-DR, такі як IMMU-114;
 антитіла до IL-3, такі як JNJ-56022473;
 антитіла до OX40, такі як MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволіксизумаб), MOXR0916, PF-
 30 04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368;
 антитіла до EphA3, такі як KB-004;
 антитіла до CD20, такі як обінутузумаб, IGN-002;
 антитіла до CD20/CD3, такі як RG7828;
 антитіла до CD37, такі як AGS67E, отлпертузумаб (TRU-016);
 35 антитіла до ENPP3, такі як AGS-16C3F;
 антитіла до FGFR-3, такі як LY3076226, B-701;
 антитіла до FGFR-2, такі як GAL-F2;
 антитіла до C5, такі як ALXN-1210;
 антитіла до CD27, такі як варлілумаб (CDX-1127);
 40 антитіла до TROP-2, такі як IMMU-132;
 антитіла до NKG2a, такі як моналізумаб;
 антитіла до VISTA, такі як HMBD-002;
 антитіла до PVRIG, такі як COM-701;
 антитіла до EpCAM, такі як VB4-845;
 45 антитіла до BCMA, такі як GSK-2857916;
 антитіла до CEA, такі як RG-7813;
 антитіла до кластеру диференціювання 3 (CD3), такі як MGD015;
 антитіла до рецептору фолієвої кислоти альфа, такі як IMGN853;
 інгібітори MCL-1, такі як AMG-176, AMG-397, S-64315 та AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-
 50 77, JKY-5-037;
 інгібітори epha2, такі як MM-310;
 антитіла до LAG-3, такі як релатлімаб (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767;
 інгібітори кінази raf/VEGFR, такі як RAF-265;
 інгібітори білку полікомб (EED), такі як MAK683;
 55 антитіла до білку активації фібробластів (FAP)/IL-2R, такі як RG7461;
 антитіла до білку активації фібробластів (FAP)/TRAIL-R2, такі як RG7386;
 антитіла до фукозил-GM1, такі як BMS-986012;
 інгібітори MAP-кінази p38, такі як раліметиніб;
 інгібітори PRMT1, такі як MS203;
 60 інгібітори сфінгозинкінази 2 (SK2), такі як опаганіб;

- інгібітори FLT3-ITD, такі як BCI-332;
 стимулятори ядерного фактору-2, подібного еритроїдному деривату-2, такі як
 омавелоксолон (RTA-408);
 інгібітори тропоміозин-рецепторної кінази (TRK), такі як LOXO-195, ONO-7579;
 5 антитіла до ICOS, такі як JTX-2011, GSK3359609;
 антитіла до DR5 (TRAIL2), такі як DS-8273;
 антитіла до GD2, такі як APN-301;
 антитіла до інтерлейкіна-17 (IL-17), такі як CJM-112;
 антитіла до карбоангідрази IX, такі як TX-250;
 10 аттенукін (attenukine) до CD38, такий як TAK573;
 антитіла до муцину-1, такі як гатипотузмаб;
 інгібітори муцину-1, такі як GO-203-2C;
 інгібітори білку MARCKS, такі як BIO-11006;
 антагоністи фолієвої кислоти, такі як арфолітиксорин;
 15 інгібітори галектину-3, такі як GR-MD-02;
 інгібітори фосфорильованої P68, такі як RX-5902;
 модулятори CD95/TNF, такі як офранерген обаденовек;
 інгібітори PI3K/Akt/mTOR, такі як ABTL-0812;
 інгібітори пан-PIM-кінази, такі як INCB-053914;
 20 стимулятори гену IL-12, такі як EGEN-001, тавокіноген, телсеплазмід;
 інгібітори білку теплового шоку HSP90, такі як TAS-116, PEN-866;
 антагоністи VEGF/HGF, такі як MP-0250;
 інгібітори тирозинкінази SYK/тирозинкінази FLT3, такі як TAK-659;
 інгібітори тирозинкінази SYK/тирозинкінази JAK, такі як ASN-002;
 25 тирозинкіназа FLT3, така як FF-10101;
 ліганд FMS-подібної тирозинкінази 3 (FLT3L), такий як CDX-301;
 інгібітори FLT3/MEK1, такі як E-6201;
 антагоніст IL-24, такий як AD-IL24;
 агоністи RIG-I, такі як RGT-100;
 30 стимулятори аеролізину, такі як топсалізін;
 інгібітори Р-глікопротеїну 1, такі як HM-30181A;
 антагоністи CSF-1, такі як ARRY-382, BLZ-945;
 інгібітори CCR8, такі як I-309, SB-649701, HG-1013, RAP-310;
 антитіла до мезотеліну, такі як SEL-403;
 35 стимулятори тимідинкінази, такі як аглатимаген бесаденовец;
 інгібітори Polo-подібної кінази 1, такі як PCM-075;
 агоністи TLR-7, такі як TMX-101 (іміквімод);
 інгібітори NEDD8, такі як певонедистат (MLN-4924), TAS-4464;
 плейотропні модулятори шляху, такі як авадомід (CC-122);
 40 інгібітори FoxM1, такі як тіострептон;
 антитіла до MUC1, такі як Mab-AR-20.5;
 антитіла до CD38, такі як ізатуксимаб, MOR-202;
 інгібітори UBA1, такі як TAK-243;
 інгібітори тирозинкінази Src, такі як VAL-201;
 45 інгібітори VDAC/НК, такі як VDA-1102;
 інгібітори BRAF/PI3K, такі як ASN-003;
 інгібітори Elf4a, такі як рохінитіб, eFT226;
 стимулятори гену TP53, такі як ad-p53;
 інгібітори PD-L1/EGFR, такі як GNS-1480;
 50 інгібітори рецептора ретиноївої кислоти альфа (RAR α), такі як SY-1425;
 інгібітори SIRT3, такі як YC8-02;
 інгібітори ліганду стромального клітинного фактору 1, такі як олаптесед пегол (NOX-A12);
 модулятори рецептора IL-4, такі як MDNA-55;
 стимулятори аргінази I, такі як пегзиларгіназа;
 55 інгібітор топоізомерази I/інгібітори фактору, що індукується гіпоксією, 1-альфа, такі як PEG-
 SN38 (фіртекан пегол);
 інгібітори фактору, що індукується гіпоксією, 1-альфа, такі як PT-2977, PT-2385;
 агоністи CD122, такі як NKTR-214;
 стимулятори білку-супресору пухлин p53, такі як кеветрин;
 60 інгібітори p53-зв'язуючого білку Mdm4/Mdm2, такі як ALRN-6924;

- інгібітори кінезинового білку веретена (KSP), такі як філанезиб (ARRY-520);
інгібітори злитого білку CD80- fc , такі як FPT-155;
інгібітори меніну та лейкозу змішаної лінійності (MLL), такі як KO-539;
агоністи χ -рецепторів печінки, такі як RGX-104;
5 агоністи IL-10, такі як AM-0010;
інгібітори EGFR/ErbB-2, такі як варлїтинїб;
інгібітори VEGFR/PDGFR, такі як вороланїб;
інгібітори IRAK4, такі як CA-4948;
антитїла до TLR-2, такі як OPN-305;
10 модулятори кальмодуліну, такі як CBP-501;
антагоністи глюкокортикоїдних рецепторів, такі як релакорилант (CORT-125134);
інгібітори вторинного мітохондріального активатору каспаз (SMAC), такі як BI-891065;
модулятори лактоферрину, такі як LTX-315;
антагоністи тирозинкінази Kit/рецептора PDGF-альфа, таких як DCC-2618;
15 інгібітори KIT, такі як PLX-9486;
інгібітори експорину 1, такі як елтанексор;
інгібітори EGFR/ErbB2/Ephb4, такі як тезеватинїб;
антитїла до CD33, такі як IMGN-779;
антитїла до KMA, такі як MDX-1097;
20 антитїла до TIM-3, такі як TSR-022, LY-3321367, MBG-453;
антитїла до CD55, такі як PAT-SC1;
антитїла до PSMA, такі як ATL-101;
антитїла до CD100, такі як VX-15;
антитїла до EPHA3, такі як фібатузумаб;
25 антитїла до ErbB, такі як CDX-3379, HLX-02, серибантумаб;
антитїла до APRIL, такі як BION-1301;
антитїла до Tigit, такі як BMS-986207, RG-6058;
інгібітори гену CHST15, такі як STNM-01;
інгібітори RAS, такі як NEO-100;
30 антагоніст рецептору соматостатину, такий як OPS-201;
стимулятори гену CEBPA, такі як MTL-501;
модулятори гену DKK3, такі як MTG-201;
інгібітори p70s6k, такі як MSC2363318A;
інгібітори метіонінамінопептидази 2 (MetAP2), такі як M8891, APL-1202;
35 інгібітори аргїнін-N-метилтрансферази 5, такі як GSK-3326595;
антитїла до білку 1 програмованої клітинної смерті (анти-PD-1), такі як нїволумаб (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), пембролізумаб (KEYTRUDA®, MK-3477, SCH-900475, ламбролізумаб, № CAS1374853-91-4), підилізумаб, PF-06801591, BGB-A317, GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (цеїмплімаб), AGEN-2034, JS-001, JNJ-63723283, генолімзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, BAT-1306 та антитїла до
40 ліганду програмованої клітинної смерті 1 (анти-PD-L1), такі як BMS-936559, атезолізумаб (MPDL3280A), дурвалумаб (MEDI4736), авелумаб, CK-301, (MSB0010718C), MEDI0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (спарталізумаб), TSR-042 (достарлімаб), JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308, FAZ-053 та MDX1105-01);
45 антагоністи PD-L1/VISTA, такі як CA-170;
антитїла до PD-L1/TGF β , такі як M7824;
антитїла до трансферрину, такі як CX-2029;
антитїла до IL-8 (інтерлейкіну-8), такі як HuMax-Inflam;
інгібітори ATM (атаксії-телеангіектазії), такі як AZD0156;
50 інгібітори CHK1, такі як GDC-0575, LY2606368 (прексасертиб), SRA737, RG7741 (CHK1/2);
антагоністи CXCR4, такі як BL-8040, LY2510924, буриксафор (TG-0054), X4P-002, X4P-001-
ІО;
інгібітори EXH2, такі як GSK2816126;
інгібітори HER2, такі як нератинїб, тукатинїб (ONT-380);
55 інгібітори KDM1, такі як ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872, GSK-2879552;
антагоністи CXCR2, такі як AZD-5069;
антитїла до GM-CSF, такі як лензілумаб;
інгібітори ДНК-залежних протеїнкїназ, такі як MSC2490484A (недисертиб), VX-984, AsiDNA
(DT-01);
60 інгібітори протеїнкїнази C (PKC), такі як LXS-196 та сотрастаурин;

селективні супресори естрогенових рецепторів (SERD), такі як фулвестрант (Faslodex®), RG6046, RG6047, елацестрант (RAD-1901) та AZD9496;

селективні ковалентні антагоністи естрогенових рецепторів (SERCA), такі як H3B-6545;

селективний модулятор андрогенових рецепторів (SARM), такий як GTX-024 та даролутамід;

антагоністи кінази трансформуючого фактору росту-бета (TGF-бета), такі як галунісертіб;

антитіла до трансформуючого фактору росту-бета (TGF-бета), такі як LY3022859, NIS793 та ХОМА 089;

біспецифічні антитіла, такі як MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3) ванцизумаб (ангіопоетини/VEGF), PF-06671008 (кадгерини/CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APVO436 (CD123/CD3), флотетузумаб (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), AK-104 (CTLA-4/PD-1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33) та MGD-009 (CD3/B7H3);

мутантні селективні інгібітори EGFR, такі як PF-06747775, EGF816 (назартиніб), ASP8273, ACEA-0010 та BI-1482694;

антитіла до G1TR (глюкокортикоїд-індукований рецептор сімейства фактору некрозу пухлини), такі як MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248 та GWN-323;

антитіла до дельта-подібного ліганду білку 3 (DDL3), такі як ровалпітузумаб тезирин;

антитіла до кластерину, такі як AB-16B5;

антитіла до ефрину-A4 (EFNA4), такі як PF-06647263;

антитіла до RANKL, такі як деносумаб;

антитіла до мезотеліну, такі як BMS-986148 та антитіло до MSLN-MMAE;

антитіла до натрій-фосфатного котранспортеру 2B (NaP2B), такі як ліфастузумаб;

антитіла до c-Met, такі як ABBV-399;

антагоністи аденозинового рецептору A2A, такі як CPI-444, AZD-4635, преладенант та PBF-509;

інгібітори альфа-кетоглутаратдегідрогенази (KGDH), такі як CPI-613;

інгібітори XPO1, такі як селінексор (KPT-330);

інгібітори ізоцитратдегідрогенази 2 (IDH2), такі як енасиденіб (AG-221);

інгібітори IDH1, такі як AG-120 та AG-881 (IDH1 та IDH2), IDH-305 та BAY-1436032;

модулятори рецептору інтерлейкіну-3 (IL-3R), такі як SL-401;

стимулятори аргініндезимиінази, такі як пегаргіміназа (ADI-PEG-20);

кон'югати антитіло-лікарський засіб, такі як MLN0264 (анти-GCC, гуанілатциклаза C), T-DM1 (трастузумаб емтанзин, Kadcycla), мілатузумаб-доксорубіцин (hCD74-DOX), брентуксимаб ведотин, DCDT2980S, полатузумаб ведотин, SGN-CD70A, SGN-CD19A, інотузумаб озогаміцин, лорвотузумаб мертанзин, SAR3419, ізактузумаб говітекан, енфортумаб ведотин (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 ((трастузумаб дерукстекан), 225Ac-лінтузумаб, U3-1402, 177Lu-тетраксетан-тетулома, тисотумаб ведотин, анетумаб равтансин, CX-2009, SAR-566658, W-0101, полатузумаб ведотин та ABBV-085;

інгібітори клаудину-18, такі як клаудиксимаб;

інгібітори β-катеніну, такі як CWP-291;

антитіла до CD73, такі як MEDI-9447 (олеклумаб), CPX-006, IPH-53, BMS-986179 та NZV-930;

антагоністи CD73, такі як AB-680, PSB-12379, PSB-12441, PSB-12425 та CB-708;

антагоністи CD39/CD73, такі як PBF-1662;

інгібітори хемокінового рецептору 2 (CCR), такі як PF-04136309, CCX-872 та BMS-813160 (CCR2/CCR5);

інгібітори тимідилатсинтази, такі як ONX-0801;

інгібітори ALK/ROS1, такі як лорлатиніб;

інгібітори танкірази, такі як G007-LK;

інгібітори p53-зв'язуючого білку Mdm2, такі як CMG-097 та HDM-201;

інгібітори c-PIM, такі як PIM447;

інгібітори BRAF, такі як дабрафеніб, вемурафеніб, енкорафеніб (LGX818) та PLX8394;

інгібітори сфінгозинкінази-2 (SK2), такі як Yeliva® (ABC294640);

інгібітори клітинного циклу, такі як селуметиніб (MEK1/2) та сапацитабін;

інгібітори АКТ, такі як МК-2206, іпатасертіб, афуресертіб, AZD5363 та ARQ-092, капівасертіб та трицирибін;

- інгібітори анти-CTLA-4 (цитотоксичний Т-лімфоцитарний білок-4), такі як тремеліумаб, AGEN-1884 та BMS-986218;
- інгібітори с-MET, такі як AMG-337, саволітиніб, тивантиніб (ARQ-197), капматиніб та тепотиніб, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (ОМО-1), мерестиніб та HQP-8361;
- 5 інгібітори с-Met/VEGFR, такі як BMS-817378 та TAS-115;
- інгібітори с-Met/RON, такі як BMS-777607;
- інгібітори BRAF/EGFR, такі як BGB-283;
- інгібітори bcr/abl, такі як ребастиніб, асцимініб;
- інгібітори MNK1/MNK2, такі як eFT-508;
- 10 інгібітор mTOR/стимулятори цитохрому P450 3A4, такі як TYME-88;
- інгібітори лізиндеметилази-1 (LSD1), такі як CC-90011;
- інгібітори Pan-RAF, такі як LY3009120, LXH254 та TAK-580;
- інгібітори Raf/MEK, такі як RG7304;
- інгібітори CSF1R/KIT та FLT3, такі як пексидартиніб (PLX3397);
- 15 інгібітори кіназ, такі як вандетаніб;
- антагоністи Е-селектину, такі як GMI-1271;
- індуктори диференціювання, такі як третиніоїн;
- інгібітори рецептора епідермального фактору росту (EGFR), такі як осимертиніб (AZD-9291);
- інгібітори топоізомерази, такі як доксорубіцин, даунорубіцин, дактиноміцин, еніпозид,
- 20 епірубіцин, етопозид, ідарубіцин, іринотекан, мітоксантрон, піксантрон, собузоксан, топотекан, іринотекан, MM-398 (ліпосомальний іринотекан), возароксин та GPX-150, альдоксорубіцин, AR-67, мавелертиніб, AST-2818, авітиніб (ACEA-0010) та ірофулвен (MGI-114);
- кортикостероїди, такі як кортизон, дексаметазон, гідрокортизон, метилпреднізолон, преднізон та преднізолон;
- 25 інгібітори кінази, що приймає участь у передачі сигналів факторами росту;
- аналоги нуклеозидів, такі як DFP-10917;
- інгібітори Axl, такі як BGB-324 (бемцентиніб) та SLC-0211;
- інгібітори BET, такі як INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (молібресиб), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A,
- 30 ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, мівебресиб, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610 та GS-5829;
- інгібітори PARP, такі як олапариб, рукапариб, веліпариб, талазопариб, ABT-767 та BGB-290;
- інгібітори протеасом, такі як іксазоміб, карфілзоміб (Kyprolis®), маризоміб;
- інгібітори глутамінази, такі як CB-839;
- 35 вакцини, такі як пептидна вакцина TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, nelipepimut-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, galinpepimut-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131; вакцини на основі бактеріальних векторів, такі як CRS-207/GVAX, аксалімоген філолісбак (ADXS11-001); вакцини на основі аденовірусних векторів, такі як надофараген фіраденовек; аутологічна вакцина Gp96; вакцини на основі
- 40 дендритних клітин, такі як CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, rocapuldencel-T (AGS-003), DCVAC, CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, ADXS31-142; онколітичні вакцини, такі як талімоген лахерпарепвек, пексастимоген девацирепвек, GL-ONC1, MG1-MA3, парвовірус H-1, ProstAtak, енаденотуцирев, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); терапевтичні вакцини, такі як CVAC-301, CMP-001, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, ProscavaxTM; вакцини на основі пухлинних клітин, такі як Vigil® (IND-14205), вакцина Oncoquest-L; жива ослаблена вакцина на основі рекомбінантного поліовірусу, серотип 1, така як PVS-RIPO; адаглоксад симоленін; MEDI-0457; DPV-001 отримана з пухлини, збагачена аутофагосомами протиракова вакцина; вакцини на основі PHK, такі як CV-9209, LV-305; вакцини на основі ДНК, такі як MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; вакцина на основі модифікованого вірусу
- 50 осповакцини штаму Ankara, що експресує p53, така як MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVaxTM; GI-6301; GI-6207; та GI-4000;
- антитіла до DLL4 (дельта-подібний ліганд 4), такі як демцизумаб;
- інгібітори STAT-3, такі як напабуказин (BBI-608);
- інгібітори АТФази p97, такі як CB-5083;
- 55 інгібітори рецептора smoothened (SMO), такі як Odomzo® (сонідеріб, раніше LDE-225), LEQ506, вісмодегіб (GDC-0449), BMS-833923, гласдегіб (PF-04449913), LY2940680 та ітраконазол;
- модулятори ліганду інтерферону альфа, такі як інтерферон альфа-2b, біоаналог інтерферону альфа-2a (Biogenomics), ропегінтерферон альфа-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN альфа-2b), мультиферон (Alfanative, Viragen), інтерферон альфа 1b, Roferon-A (Canferon, Ro-25-
- 60

3036), інтерферон альфа-2а наступний біологічний (Biosidus) (Inmutag, Інтер 2А), біоподібний лікарський препарат інтерферон альфа-2b (Biosidus - Bioferon, Citopheron, Ganapar, Beijing Kawin Technology – Kaferon), Alfaferone, пегільований інтерферон альфа-1b, біоподібний лікарський препарат пегінтерферон альфа-2b (Амега), рекомбінантний людський інтерферон альфа-1b, рекомбінантний людський інтерферон альфа-2а, рекомбінантний людський інтерферон альфа-2b, кон'югат велтузумаб-IFN альфа 2b, Dynavax (SD-101) та інтерферон альфа-n1 (Humoferon, SM-10500, Sumiferon);

модулятори ліганду інтерферону-гамма, такі як інтерферон-гамма (ОН-6000, Ogamma 100);
модулятори рецептора IL-6, такі як тоцилізумаб, силтуксимаб та AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101);

модулятори теломерази, такі як тертомотид (GV-1001, HR-2802, Riavax) та іметелстат (GRN-163, JNJ-63935937);

інгібітори ДНК-метилтрансфераз, такі як темозоломід (CCRG-81045), децитабін, гуадецитабін (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 та азацитидин;

інгібітори ДНК-гірази, такі як піксантрон та собузоксан;

інгібітори білку сімейства Bcl-2, такі як ABT-263, венетоклак (ABT-199), ABT-737 та AT-101;

інгібітори Notch, такі як LY3039478 (кренігастат), тарекстумаб (анти-Notch2/3) та BMS-906024;

інгібітори проти міостатину, такі як ландогрозумаб;

стимулятори гіалуронідази, такі як PEGPH-20;

інгібітори шляху Wnt, такі як SM-04755, PRI-724 та WNT-974;

інгібітори гамма-секретази, такі як PF-03084014, MK-0752 та RO-4929097;

інгібітори Grb-2 (білок-2, зв'язаний з рецептором фактору росту), такі як BP1001;

сполуки, що індуюють шлях TRAIL, такі як ONC201 та ABBV-621;

інгібітори кінази фокальної адгезії, такі як VS-4718, дефактиніб та GSK2256098;

інгібітори hedgehog, такі як саридегіб, сонідегіб (LDE225), гласдегіб та вісмодегіб;

інгібітори кінази Aurora, такі як алісертиб (MLN-8237) та AZD-2811, AMG-900, барасертиб та ENMD-2076;

модулятори HSPB1 (білок теплового шоку 27, HSP27), такі як бривудин та апаторсен;

інгібітори ATR, такі як BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (берзосертиб) та VX-970;

інгібітори mTOR, такі як сапанісертиб та вістусертиб (AZD2014) та ME-344;

інгібітори mTOR/PI3K, такі як гедатолісіб, GSK2141795, оміпалісіб та RG6114;

інгібітори Hsp90, такі як AUY922, оналеспіб (AT13387), SNX-2112, SNX5422;

інгібітори мишачого подвійного (mdm2) онкогену, такі як DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201 та ідасанутлін (RG7388);

агоністи CD137, такі як урелумаб, утоміумаб (PF-05082566);

агоністи STING, такі як ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291;

інгібітори FGFR, такі як FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455 та Debio-1347;

інгібітори синтази жирних кислот (FASN), такі як TVB-2640;

моноклональні антитіла до KIR, такі як лірилумаб (IPH-2102) та IPH-4102;

інгібітори антигену CD19, такі як MOR208, MEDI-551, AFM-11 та інебілізумаб;

препарати, що зв'язують CD44, такі як A6;

інгібітори протеїнфосфатази 2A (PP2A), такі як LB-100;

інгібітори CYP17, такі як севітеронел (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920 та абіратерону ацетат;

агоністи RXR, такі як IRX4204;

антагоністи hedgehog/smoothened (hh/Smo), такі як таладегіб та патидегіб;

модулятори комплементу C3, такі як Imprime PGG;

агоністи IL-15, такі як ALT-803, NKTR-255 та hetIL-15;

інгібітори EZH2 (посиливач гомологу zeste 2), такі як таземетостат, CPI-1205, GSK-2816126;

онколітичні віруси, такі як пелареореп, CG-0070, терапія MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, тасаденотурев (DNX-2401), воцимаген аміретрорепвек, RP-1, CVA21, Celyvir, LOAd-703 та OBP-301;

інгібітори DOT1L (гістонової метилтрансферази), такі як пінометостат (EPZ-5676);

токсини, такі як холерний токсин, рицин, екзотоксин Pseudomonas, токсин аденілатциклази Bordetella pertussis, токсин дифтерії та активатори каспази;

ДНК-плазмідні, такі як BC-819;

інгібітори PLK 1, 2 та 3, такі як воласертиб (PLK1);
 інгібітори WEE1, такі як AZD1775 (адавосертиб);
 інгібітори Rho-кінази (ROCK), такі як AT13148 та KD025;
 інгібітори ERK, такі як GDC-0994, LY3214996 та MK-8353;
 5 інгібітори IAP, такі як ASTX660, debio-1143, біринапант, APG-1387 та LCL-161;
 інгібітори РНК-полімерази, такі як лурбінектин (PM-1183) та CX-5461;
 інгібітори тубуліну, такі як PM-184, BAL-101553 (лізаванбулін), OXI-4503, флуорапацин (AC-0001) та плінабулін;
 агоністи Toll-подібного рецептору 4 (TL4), такі як G100, GSK1795091 та PEPA-10;
 10 інгібітори фактору елонгації 1-альфа 2, такі як плітидепсин;
 інгібітори CD95, такі як APG-101, APO-010 та асунерцепт;
 інгібітори WT1, такі як DSP-7888;
 інгібітори субодиниці 1 фактору сплайсингу 3B (SF3B1), такі як H3B-8800;
 інгібітори, специфічні до мутантних форм PDGFR альфа/KIT, такі як BLU-285;
 15 інгібітори SHP-2, такі як TNO155 (SHP-099), RMC-4550, JAB-3068 та RMC-4630; або
 агоністи ретиноїдного Z рецептору гамма (RORγ), такі як LYC-55716.

Приклади інших хіміотерапевтичних препаратів, які можуть застосовуватися у комбінації зі сполуками формули (I) або їх фармацевтично прийнятною сіллю, включають інгібітори топоізомерази I (камптотecin або топотекан), інгібітори топоізомерази II (наприклад, дауноміцин
 20 та етопозид), алкілюючі агенти (наприклад, циклофосфамід, мелфалан та BCNU), агенти, спрямовані на тубулін (наприклад, таксол та вінбластин), та біологічні агенти (наприклад, антитіла, такі як антитіло до CD20, IDEC 8, імунотоксини та цитокіни).

У деяких варіантах здійснення сполуку(и) формули (I) або її(їх) фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з Rituxan® (ритуксимаб) та/або іншими агентами, що діють шляхом вибіркового вичерпування CD20+ B-клітин.

У даний винахід включені способи лікування, при яких сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль вводять у комбінації з протизапальним агентом. Протизапальні агенти включають, не обмежуючись перерахованим, НПЗП (нестероїдні протизапальні препарати), неспецифічні та COX-2-специфічні інгібітори ферменту циклооксгенази, сполуки
 30 золота, кортикостероїди, метотрексат, антагоністи рецепторів рецептору фактору некрозу пухлини (TNF), імунодепресанти та метотрексат.

Приклади НПЗП включають, не обмежуючись перерахованим, ібупрофен, флурбіпрофен, напроксен та напроксен натрію, диклофенак, комбінації диклофенаку натрію та мізопростолу, суліндак, оксапрозин, дифлунісал, піроксикам, індометацин, етодолак, фенпрофен кальцію, кетопрофен, набуметон натрію, сульфасалазин, толметин натрію та гідроксихлорохін. Приклади
 35 НПЗП також включають COX-2-специфічні інгібітори (тобто сполука, що інгібує COX-2 з IC₅₀, щонайменше у 50 разів нижче, ніж IC₅₀ для COX-1), такі як целекоксиб, валдекоксиб, люміракоксиб, еторикоксиб та/або рофекоксиб.

У додатковому варіанті здійснення протизапальний агент являє собою саліцилат. Саліцилати включають, не обмежуючись перерахованим, ацетилсаліцилову кислоту або аспірин, саліцилат натрію та саліцилати холіну та магнію.

Протизапальний агент також може являти собою кортикостероїд. Наприклад, кортикостероїд може бути вибраний з кортизону, дексаметазону, метилпреднізолону, преднізолону, преднізолону натрію фосфау та преднізону.

У деяких варіантах здійснення протизапальний терапевтичний агент являє собою сполуку золота, таку як ауротіомалат натрію або ауранофін.

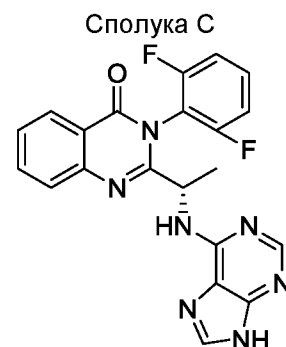
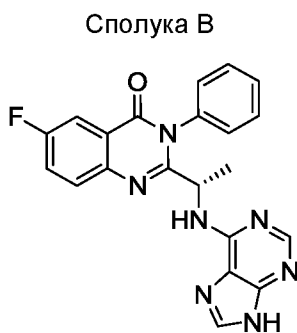
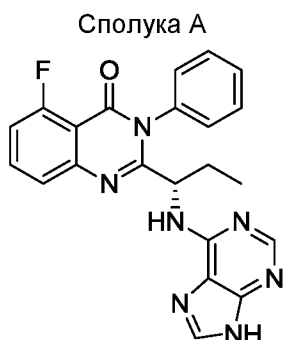
У деяких варіантах здійснення протизапальний агент являє собою інгібітор метаболізму, такий як інгібітор дигідрофолатредуктази, такий як метотрексат, або інгібітор дигідрооротатдегідрогенази, такий як лефлуномід.

У одному з варіантів здійснення сполуку(и) формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з щонайменше однією протизапальною сполукою, яка являє собою моноклональне антитіло до C5 (таке як екулізумаб або пекселізумаб), антагоністом TNF, таким як ентанерцепт або інфліксимаб, який являє собою моноклональне антитіло до TNF-альфа.

У одному з варіантів здійснення сполуку(и) формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації щонайменше з одним активним агентом, що являє собою імунодепресант, такий як метотрексат, лефлуномід, циклоспорин, такролімус, азатіоприн або мікофенолату мофетил.

У інших варіантах здійснення сполуку(и) формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з одним або більше інгібіторами фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K),

включаючи, наприклад, сполуки А, В та С (структури яких представлені нижче) або їх фармацевтично прийнятну сіль.



5 Сполуки А, В та С розкриті у WO2015/017460 та WO2015/100217. Інгібітори PI3K включають інгібітори PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K α та/або пан-PI3K. Додаткові приклади інгібіторів PI3K включають, не обмежуючись перерахованим, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, бупарлісіб (BKM120), BYL719 (алпелісіб), CH5132799, копанлісіб (BAY 80-6946), дувелісіб, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, іделалісіб (Zydelig®), IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, ригосертіб, RP5090, таселісіб, TG100115, TGR-1202 (умбралісіб), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, вортманнін, ZSTK474 та сполуки, описані у WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga) та WO 2014/201409 (Gilead Sciences). Додаткові приклади інгібіторів PI3K включають, не обмежуючись перерахованим, GDC-0032, GDC-0077, INCB50465, RP6530 та SRX3177.

10 У ще одному варіанті здійснення сполука(и) формули (I) може(уть) застосовуватися у комбінації з інгібіторами тирозинкінази селезінки (SYK). Приклади інгібіторів SYK включають, не обмежуючись перерахованим, 6-(1H-індазол-6-іл)-N-(4-морфолінофеніл)імідазо[1,2-а]піразин-8-амін, BAY-61-3606, цердулатиніб (PRT-062607), ентосплетиніб, фостаматиніб (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, таматиніб (R406) та сполуки, описані у патенті США 8450321 (Gilead Connecticut) та у заявці на патент США 2015/0175616.

15 У ще одному варіанті здійснення сполуки формули (I) можуть застосовуватися у комбінації з інгібіторами тирозинкінази (TKI). TKI можуть бути націлені на рецептори епідермального фактору росту (EGFR) та рецептори фактору росту фібробластів (FGF), фактору росту тромбоцитів (PDGF) та фактору росту ендотелію судин (VEGF). Приклади TKI включають, не обмежуючись перерахованим, афатиніб, ARQ-087, asp5878, AZD3759, AZD4547, босутиніб, бригадиніб, кабозантиніб, цедираніб, креноланіб, дакомітиніб, дазатиніб, довітиніб, E-6201, ердафитиніб, ерлотиніб, гефитиніб, гілтеритиніб (ASP-2215), FP-1039, HM61713, ікотиніб, іматиніб, KX2-391 (Src), лапатиніб, лестауртиніб, мідостаурин, нінтеданіб, ODM-203, осимертиніб (AZD-9291), понатиніб, позіотиніб, квізартиніб, радотиніб, роцилетиніб, сульфатиніб (HMPL-012), сунітиніб та TH-4000. У окремих варіантах здійснення TKI включають, не обмежуючись перерахованим, афатиніб, ARQ-087 (деразантиніб), asp5878, AZD3759, AZD4547, босутиніб, бригадиніб, кабозантиніб, цедираніб, креноланіб, дакомітиніб, дазатиніб, довітиніб, E-6201, ердафитиніб, ерлотиніб, гефитиніб, гілтеритиніб (ASP-2215), FP-1039, HM61713, ікотиніб, іматиніб, KX2-391 (Src), лапатиніб, лестауртиніб, ленватиніб, мідостаурин, нінтеданіб, ODM-203, осимертиніб (AZD-9291), понатиніб, позіотиніб, квізартиніб, радотиніб, роцилетиніб, сульфатиніб (HMPL-012), сунітиніб, тивозаніб, TH-4000 та MEDI-575 (антитіло до PDGFR).

20 У інших варіантах здійснення сполуку(и) формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з одним або більше інгібіторами лізилоксидазоподібного ферменту-2 (LOXL) або речовиною, яка зв'язується з LOXL, у тому числі, наприклад, гуманізованим моноклональним антитілом (mAb) з ізотипом імуноглобуліну IgG4, направленим проти LOXL2 людини. Інгібітори LOXL включають інгібітори LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4 та/або LOXL5. Приклади інгібіторів LOXL включають, не обмежуючись перерахованим, антитіла, описані у WO 2009/017833 (Arresto Biosciences). Приклади інгібіторів LOXL2 включають, не обмежуючись перерахованим, антитіла, описані у WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) та WO 2011/097513 (Gilead Biologics).

У ще одному варіанті здійснення сполуки формули (I) можуть застосовуватися у комбінації з інгібіторами Toll-подібного рецептору 8 (TLR8). Приклади інгібіторів TLR8 включають, не обмежуючись перерахованим, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолімод, резиквімод, VTX-1463 та VTX-763.

5 У ще одному варіанті здійснення сполуки формули (I) можуть застосовуватися у комбінації з інгібіторами Toll-подібного рецептору 9 (TLR9). Приклади інгібіторів TLR9 включають, не обмежуючись перерахованим, AST-008, IMO-2055, IMO-2125, лефітолімод, літенімод, MGN-1601 та PUL-042.

10 У одному з варіантів здійснення сполука формули (I) придатна для лікування раку у комбінації з інгібітором BTK (тирозинкінази Брутона). Прикладом такого інгібітору BTK є сполука, розкрита у патенті США 7,405,295. Додаткові приклади інгібіторів BTK включають, не обмежуючись перерахованим, (S)-6-аміно-9-(1-(бут-2-іноіл)піролідін-3-іл)-7-(4-феноксифеніл)-7Н-пурин-8(9Н)-он, акалабрутиніб (ACP-196), BGB-3111, HM71224, ібрутиніб, M-2951 (евобрутиніб), тирабрутиніб (ONO-4059), PRN-1008, спебрутиніб (CC-292) та TAK-020. Додаткові
15 приклади інгібіторів BTK включають, не обмежуючись перерахованим, CB988, M7583, векабрутиніб, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12 та TAS-5315.

У одному з варіантів здійснення сполука формули (I) придатна для лікування раку у комбінації з інгібітором BET. Прикладом такого інгібітору BET є сполука, розкрита у заявці WO2014/182929, повний зміст якої включено у даний документ шляхом посилання.

20 У одному з варіантів здійснення сполука формули (I) придатна для лікування раку у комбінації з інгібітором TBK (Танк-зв'язуюча кіназа). Прикладом такого інгібітору TBK є сполука, розкрита у WO2016/049211.

У одному з варіантів здійснення сполука формули (I) придатна для лікування раку у комбінації з інгібітором MMP. Приклади інгібіторів MMP включають інгібітори MMP1-10. Додаткові приклади інгібіторів MMP9 включають, не обмежуючись перерахованим, маримастат (BB-2516), ципемастат (Ro 32-3555), GS-5745 (андекаліксимаб) та інгібітори, описані у WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

30 У одному з варіантів здійснення сполука формули (I) придатна для лікування раку у комбінації з інгібітором OX40. Прикладом такого інгібітору OX40 є сполука, розкрита у патенті США 8450460, повний зміст якого включено у даний документ шляхом посилання.

У одному з варіантів здійснення сполука формули (I) придатна для лікування раку у комбінації з інгібітором JAK-1. Прикладом такого інгібітору JAK-1 є сполука, розкрита у WO2008/109943. Приклади інших інгібіторів JAK включають, не обмежуючись перерахованим, AT9283, AZD1480, барицитиніб, BMS-911543, федратиніб, филготиніб (GLPG0634), гандотиніб (LY2784544), INCB039110 (ітацитиніб), лестауртиніб, момелотиніб (CYT0387), NS-018, пакритиніб (SB1518), пефіцитиніб (ASP015K), руксолітиніб, тофацитиніб (раніше - тасоцитиніб), INCB052793 та XL019.

40 У одному з варіантів здійснення сполука формули (I) придатна для лікування раку у комбінації з інгібіторами індоламін-пірол-2,3-діоксигенази (IDO). Прикладом такого інгібітору IDO є сполука, розкрита у WO2016/186967. У одному з варіантів здійснення сполуки формули (I) придатні для лікування раку у комбінації з інгібіторами IDO1, включаючи, не обмежуючись перерахованим, BLV-0801, епакадостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, індоксимод, NKTR-218, вакцина на основі NLG-919, PF-06840003, похідні піранонафтохінону (SN-35837), ресміностат, SBLK-200802 та shIDO-ST. Інші приклади інгібіторів IDO1 включають,
45 не обмежуючись перерахованим, BMS-986205, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

У одному з варіантів здійснення сполука формули (I) придатна для лікування раку у комбінації з інгібіторами мітоген-активованої протеїнкінази (MEK). Інгібітори MEK, придатні для комбінованого лікування сполукою(ами) формули (I), включають антрохінонол, бініметиніб, кобіметиніб (GDC-0973, XL-518), MT-144, селуметиніб (AZD6244), сорафеніб, траметиніб (GSK1120212), упросертиб та траметиніб. Інші приклади інгібіторів MEK включають PD-0325901, пімасертиб, LTT462, AS703988, CC-90003 та рефаметиніб.

50 У одному з варіантів здійснення сполука формули (I) придатна для лікування раку у комбінації з інгібіторами регулюючої апоптотичні сигнали кінази (ASK). Інгібітори ASK включають, не обмежуючись перерахованим, описані у WO 2011/008709 (Gilead Sciences) та WO 2013/112741 (Gilead Sciences), включаючи, наприклад, селонсертиб.

У одному з варіантів здійснення сполуки формули (I) можуть застосовуватися у комбінації з інгібіторами кластеру диференціювання 47 (CD47).

60 Приклади інгібіторів CD47 включають, не обмежуючись перерахованим, mAb до CD47 (Vx-1004), mAb до CD47 людини (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, гуманізоване антитіло до CD47 (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938 та TTI-621.

У одному з варіантів здійснення сполуки формули (I) можуть застосовуватися у комбінації з інгібіторами циклінзалежної кінази (CDK). Інгібітори CDK включають інгібітори CDK 1, 2, 3, 4, 6 та 9, такі як абемацикліб, альвоцидиб (HMR-1275, флавопіридол), AT-7519, FLX-925, LEE001, палбоцикліб, рибоцикліб, ригосертиб, селінексор, UCN-01 та TG-02. Інші приклади інгібіторів CDK включають динацикліб, ібранса (ibrance), SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, мілцикліб та трилацикліб.

У одному з варіантів здійснення сполуки формули (I) можуть застосовуватися у комбінації з інгібіторами рецептору з дискоїдиновим доменом (DDR) для лікування раку. Інгібітори DDR включають інгібітори DDR1 та/або DDR2. Приклади інгібіторів DDR включають, не обмежуючись перерахованим, інгібітори, розкриті у WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical) та WO 2013/034933 (Imperial Innovations).

У одному з варіантів здійснення сполуки формули (I) можуть застосовуватися у комбінації з інгібіторами гістондеацетилази (HDAC), такими як описані у патенті США 8,575,353 та його еквівалентах. Додаткові приклади інгібіторів HDAC включають, не обмежуючись перерахованим, абексिनостат, ACY-241, AR-42, BEBT-908, беліноостат, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (фімепіноостат), ентиноостат, гівіноостат, моцетіноостат, панобіноостат, праціноостат, квзіноостат (JNJ-26481585), резміноостат, риколіноостат, SHP-141, вальпроєва кислота (VAL-001), воріноостат. Додаткові приклади інгібіторів HDAC включають, не обмежуючись перерахованим, тиностамустин, реметіноостат, ентиноостат.

У одному з варіантів здійснення сполуки формули (I) можуть застосовуватися у комбінації з інгібітором кінази прогеніторних гемопоетичних клітин 1 (HPK1). Приклади інгібіторів кінази прогеніторних гемопоетичних клітин 1 (HPK1) включають, не обмежуючись перерахованим, інгібітори, описані у WO18183956, WO18183964, WO18167147 та WO16090300.

Антигормональні агенти: у визначення "хіміотерапевтичного агенту" також включені антигормональні агенти, такі як антиестрогени та селективні модулятори естрогенових рецепторів (SERM), інгібітори ферменту ароматази, антиандрогени та фармацевтично прийнятні солі, кислоти або похідні будь-якого з перерахованих вище, які регулюють або інгібують дію гормонів на пухлини.

Приклади антиестрогенів та SERM включають, наприклад, тамоксифен (включаючи NOLVADEX™), ралоксифен, дролоксифен, 4-гідрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон та тореміфен (FARESTON®).

Інгібітори ферменту ароматази регулюють вироблення естрогену у надниркових. Приклади включають 4(5)-імідазоли, аміноглутетимід, мегестролу ацетат (MEGACE®), ексеместан, форместан, фадрозол, ворозол (RIVISOR®), летрозол (FEMARA®) та анастрозол (ARIMIDEX®).

Приклади антиандрогенів включають апалутамід, абіратерон, ензалутамід, флутамід, галетерон, нілутамід, бікалутамід, лейпролід, гозерелін, ODM-201, APC-100, ODM-204.

Приклади антагоністів прогестеронових рецепторів включають онапристон.

Антиангіогенні агенти: антиангіогенні агенти включають, не обмежуючись перерахованим, ретиноєву кислоту та її похідні, 2-метоксиестрадіол, ANGIOSTATIN®, ENDOSTATIN®, регорафеніб, некупараніб, сурамін, скваламін, тканинний інгібітор металопротеїнази-1, тканинний інгібітор металопротеїнази-2, інгібітор активатору плазміногену-1, інгібітор активатору плазміногену-2, хрящовий інгібітор, паклітаксел (наб-паклітаксел), тромбоцитарний фактор 4, протамін сульфат (клупеїни), сульфатовані похідні хітину (отримані з панцирів краба-стригуна), комплекс сульфатованого полісахариду та пептидоглікану (sp-pg), стауроспорин, модулятори матричного метаболізму, включаючи аналоги проліну, такі як l-азетидин-2-карбонова кислота (LACA), цисгідроксипролін, d,l-3,4-дегідропролін, тіапролін, α,α'-дипіридил, бета-амінопропіонітрилу фумарат, 4-пропіл-5-(4-піридиніл)-2(3h)-оксазолон, метротрексат, мітоксантрон, гепарин, інтерферони, 2 макроглобулін-сироватковий, куриний інгібітор металопротеїнази-3 (ChIMP-3), хімоустатин, бета-циклодекстрин, тетрадекасульфат, епонеміцин, фуагілін, тіомалат золота-натрію, d-пеніцилламін, бета-1-антиколлагеназу-сироваткову, альфа-2-антиплазмін, бізантрен, лобензарит натрію, динатрієву сіль N-2-карбоксифеніл-4-хлорантранілової кислоти або "ССА", талідомід, ангіостатичний стероїд, карбоксиаміноімідазол, інгібітори металопротеїназ, такі як BB-94, інгібітори S100A9, такі як тасквінімод. Інші антиангіогенні агенти включають антитіла, переважно моноклональні антитіла до наступних ангіогенних факторів росту: бета-FGF, альфа-FGF, FGF-5, ізоформи VEGF, VEGF-C, HGF/SF та Ang-1/Ang-2.

Протифіброзні агенти: протифіброзні агенти включають, не обмежуючись перерахованим, такі сполуки, як бета-амінопропіонітрил (BAPN), а також сполуки, розкриті у патенті US 4965288,

що відноситься до інгібіторів лізілоксидази та їх застосування для лікування захворювань та станів, пов'язаних з патологічним відкладанням колагену, та патенті US 4997854, що відноситься до сполук, що інгібують LOX, для лікування різних патологічних фіброзних станів, які включені у даний документ шляхом посилання. Додаткові приклади інгібіторів описані у патенті US 4943593, що відноситься до сполук, таких як 2-ізобутил-3-фтор-, хлор- або бромаліламін, патентах US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608, що відносяться до 2-(1-нафтилоксимеміл)-3-фтораліламін та US 2004-0248871, які включені у даний документ шляхом посилання.

Приклади протифіброзних агентів також включають первинні аміни, що реагують з карбонільною групою активного центру лізілоксидаз, та, зокрема, ті з них, які виробляють після зв'язування з карбонілом продукт, стабілізований резонансом, такі як наступні первинні аміни: еміленамін, гідазин, фенілгідазин та їх похідні; семікарбазид та похідні сечовини; амініонітрили, такі як BAPN або 2-нітроетиламін; ненасичені або насичені галогенаміни, такі як 2-брометиламін, 2-хлоретиламін, 2-трифторетиламін, 3-бромпропіламін та п-галогенбензиламіни; та лактон селеномоцистеїну.

Іншими протифіброзними агентами є хелатуючі агенти міді, які проникають або не проникають у клітини. Приклади сполук включають інгібітори непрямої дії, що блокують похідні альдегіду, що утворюються у результаті окисного дезамінування лізільних та гідроксилізільних залишків лізілоксидазами. Приклади включають тіоламіни, зокрема, D-пеніцилламін та його аналоги, такі як 2-аміно-5-меркапто-5-метилгексанова кислота, D-2-аміно-3-метил-3-((2-ацетамідоетил)дитіо)бутанова кислота, п-2-аміно-3-метил-3-((2-аміноетил)дитіо)бутанова кислота, натрій-4-((п-1-диметил-2-аміно-2-карбоксиетил)дитіо)бутану сульфат, 2-ацетамідоетил-2-ацетамідоетантіолу сульфат та натрій-4-меркаптобутансульфінату тригідрат.

Імунотерапевтичні агенти: імунотерапевтичні агенти включають, не обмежуючись перерахованим, терапевтичні антитіла, що підходять для лікування пацієнтів. Деякі приклади терапевтичних антитіл включають абагомаб, ABP-980, адекватумаб, афутузмаб, алемтузмаб, альтумаб, аматуксимаб, анатумаб, арцитумаб, бавитуксимаб, бектумаб, бевацизумаб, біватузмаб, блінатумаб, брентуксимаб, кантузмаб, катумаксомаб, CC49, цетуксимаб, цитатузмаб, циксутумаб, кліватузмаб, конатумаб, дацетузмаб, далотузмаб, даратумаб, детумаб, динутуксимаб, дрозитузмаб, дуліготумаб, дузігітумаб, екроексимаб, елотузмаб, емібетузмаб, енситуксимаб, ертумаксомаб, етарацизумаб, фарлетузмаб, фіклатузмаб, фігітумаб, фланвотумаб, футуксимаб, ганітумаб, гемтузмаб, гірентуксимаб, глембатумаб, ібритумаб, іговомаб, імгатузмаб, індатуксимаб, інотозумаб, інтетумаб, іпіліумаб (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 та MDX-101), іратумаб, лабетузмаб, лексатумаб, лінтузмаб, лорвотузмаб, лукатумаб, мапатумаб, матузмаб, мілатузмаб, мінретумаб, мітумаб, могамулізумаб, моксетумаб, наптумаб, нарнатумаб, нецитумаб, німотузмаб, нофетумаб, OBI-833, обінутузмаб, окаратузмаб, офатумаб, оларатумаб, онартузмаб, опортузмаб, ореговомаб, панітумаб, парсатузмаб, пасудотокс, патритумаб, пемтумаб, пертузмаб, пінтумаб, притумаб, ракотумаб, радретумаб, рамікуримаб (Cyramza®), рилотумаб, ритуксимаб, робатумаб, самалізумаб, сатумаб, сибротузмаб, силтуксимаб, солітомаб, симтузмаб, такатузмаб, таплітумаб, тенатумаб, тепротумаб, тигатузмаб, тозитумаб, трастузмаб, тукотузмаб, ублітуксимаб, велтузмаб, ворсетузмаб, вотумаб, залутумаб та 3F8. Ритуксимаб може застосовуватися для лікування сповільнених В-клітинних форм раку, включаючи лімфому з клітин маргінальної зони, WM, CLL та невелику лімфоцитарну лімфому. Особливо ефективна комбінація ритуксимабу та хіміотерапевтичних агентів.

Приведені як приклад терапевтичні антитіла можуть бути додатково мічені або об'єднані з радіоізотопними частинками, такими як індій-111, ітрій-90 (90Y-кліватузмаб) або йод-131.

Генна терапія та клітинна терапія раку: генна терапія та клітинна терапія раку включають введення нормального гену у ракові клітини для заміни мутованого або зміненого гену; генетичну модифікацію для сайленсингу мутованого гену; генетичні підходи до безпосереднього знищення ракових клітин; включаючи інфузію імунних клітин, призначених для заміни більшої частини власної імунної системи пацієнта для посилення імунної відповіді на ракові клітини, або активації власної імунної системи пацієнта (Т-клітини або природні кілери) для знищення ракових клітин або пошуку та знищення ракових клітин; генетичні підходи до модифікації клітинної активності для подальшої зміни ендогенної імунологічної реактивності проти раку.

Редактори генів: система редагування геному вибрана з групи, що складається з системи CRISPR/Cas9, системи нуклеаз з цинковими пальцями, системи TALEN, системи хомінг-ендонуклеаз та системи мегануклеаз.

CAR-T-клітинна терапія та TCR-T-клітинна терапія: популяція імунних ефektorних клітин, сконструйована для експресії химерного антигенного рецептору (CAR), де CAR містить домен, зв'язуючий пухлинний антиген. Імунна ефektorна клітина являє собою Т-клітину або NK-клітину. TCR-T-клітини сконструйовані для націлювання на пептиди пухлинного походження, які присутні на поверхні пухлинних клітин. Клітини можуть бути аутологічними або аллогенними.

У деяких варіантах здійснення CAR містить антигензв'язуючий домен, трансмембранний домен та внутрішньоклітинний сигнальний домен. У деяких варіантах здійснення внутрішньоклітинний домен містить первинний сигнальний домен, коstimулюючий домен або обидва з первинного сигнального домену та коstimулюючого домену. У деяких варіантах здійснення первинний сигнальний домен містить функціональний сигнальний домен одного або більше білків, вибраних з групи, що складається з CD3-дзета, CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-епсилон, FcR загальний гамма-ланцюг (FCERIG), FcR-бета (Fc-епсилон R1b), CD79a, CD79b, Fc-гамма R1la, DAP10 та DAP12.

У деяких варіантах здійснення коstimулюючий домен містить функціональний домен одного або більше білків, вибраних з групи, що складається з CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, лімфоцитарного функціонального антигену-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, ліганду, що специфічно зв'язується з CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD 1 Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CD 1 Ia, LFA-1, ITGAM, CD1 Ib, ITGAX, CD1 Ic, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 та NKG2D.

У деяких варіантах здійснення трансмембранний домен містить трансмембранний домен білку, вибраного з групи, що складається з альфа-, бета- або дзета-цепи Т-клітинного рецептору, CD28, CD3-епсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD1 Ia, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R u, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1 Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1 Ia, LFA-1, ITGAM, CD1 Ib, ITGAX, CD1 Ic, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D та NKG2C.

У деяких варіантах здійснення антигензв'язуючий домен зв'язує пухлинний антиген. У деяких варіантах здійснення пухлинний антиген вибраний з групи, що складається з: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (що також називається CD2 підмножина 1, CRACC, SLAMF7, CD319 та 19A24); лектиноподібної молекули-1 C-типу (CLL-1 або CLECLI); CD33; варіанту III рецептору епідермального фактору росту (EGFRvIII); гангліозиду GD3 (aNeuSAc(2-8)aNeuSAc(2-3)bDGaIp(1-4)bDGlcP(1-1)Cer); члена сімейства рецепторів TNF дозрівання В-клітин (BCMA); антигену Tn ((Tn Ag) або (GalNAc-Ser/Thr)); простат-специфічного мембранного антигену (PSMA); орфанного рецептору типу рецепторної тирозинкінази 1 (RORI); Fms-подібної тирозинкінази 3 (FLT3); пухлино-асоційованого глікопротеїну 72 (TAG72); CD38; CD44v6; карциномембронального антигену (CEA); адгезивної молекули епітеліальних клітин (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); альфа-2 субодиноці рецептору інтерлейкіну-13 (IL-13Ra2 або CD213A2); мезотеліну; альфа-рецептору інтерлейкіну 11 (IL-11Ra); антигену стовбурових клітин передміхурової залози (PSCA); серінової протеази 21 (тестизин або PRSS21); рецептору фактору росту ендотелію судин 2 (VEGFR2); антигену Льюїса (Y); CD24; рецептору тромбоцитарного фактору росту-бета (PDGFR-бета); стадієспецифічного ембріонального антигену-4 (SSEA-4); CD20; дельта-подібного 3 (DLL3); рецептору фолієвої кислоти альфа; рецепторної тирозин-протеїнкінази, ERBB2 (Her2/neu); муцину 1, зв'язаного з клітинною поверхнею (MUC1); рецептору епідермального фактору росту (EGFR); молекули адгезії нервових клітин (NCAM); простази; простатичної кислої фосфатази (PAP); мутованого фактору елонгації 2 (ELF2M); ефрину B2; білку активації фібробластів-альфа (FAP); рецептору інсуліноподібного фактору росту 1 (рецептор IGF-I), карбоангідрази IX (CAIX); субодиноці протеасоми (просома, макропаїн), тип бета, 9 (LMP2); глікопротеїну 100 (gp100); онкогенного злитого білку, що складається з області локалізації сайту ініціації реаранжування (BCR) та гомологу 1 онкогену вірусу мишачого лейкозу Абельсона (Abl) (bcr-abl); тирозинази; рецептора 2 ефрину типу A 2 (EphA2); фукозилу GM1; молекули адгезії сіаліл-льюїс (sLe); гангліозиду GM3

(aNeuSAC(2-3)bDGalp(1-4)bDGlc(1-1)Cer); трансглютамінази 5 (TGS5); меланома-асоційованого антигену високої молекулярної маси (HMWMAA); о-ацетил-GD2-гангліозиду (OAcGD2); рецептору фолієвої кислоти бета; пухлинного ендотеліального маркера 1 (TEM1/CD248); білку, спорідненого до пухлинного ендотеліального маркера 7 (TEM7R); шеститрансмембранного епітеліального простатичного антигену 1 (STEAP1); клаудину 6 (CLDN6); рецептору тиреотропного гормону (TSHR); спряженого з G-білком рецептору класу C групи 5, член D (GPRCSD); відкритої рамки читування 61 хромосоми X (CXORF61); CD97; CD179a; кінази анапластичної лімфони (ALK); полісіалової кислоти; плацента-специфічного білку 1 (PLAC1); гексасахаридної частини глікоцераміду globoH (GloboH); антигену диференціювання молочної залози (NY-BR-1); уроплакину 2 (UPK2); клітинного рецептору 1 вірусу гепатиту A (HAVCR1); бета-3 адренорецептору (ADRB3); паннексину 3 (PANX3); спряженого з G-білком рецептору 20 (GPR20); комплексу лімфоцитарного антигену 6, локус K 9 (LY6K); нюхального рецептору 51E2 (ORS 1E2); білку альтернативної рамки читування TCR-гамма (TARP); білку пухлини Вільмса (WT1); раково-тестикулярного антигену 1 (NY-ESO-1); раково-тестикулярного антигену 2 (LAGE-la); меланома-асоційованого антигену 1 (MAGE-A1); варіанту транслокації гену ETS 6, локалізованого на хромосомі 12p (ETV6-AML); білку сперми 17 (SPA17); члена 1A сімейства X-антигенів (XAGE1); ангіопетин-зв'язуючого рецептору поверхні клітин 2 (Tie 2); раково-тестикулярного антигену меланоми-1 (MADCT-1); раково-тестикулярного антигену меланоми-2 (MAD-CT-2); Fos-спорідненого антигену 1; пухлинного білку p53, (p53); мутанта p53; простейну; сурвівіну; теломерази; антигену карциноми передміхурової залози-1 (PCTA-1 або галектин 8), антигену меланоми, що розпізнається Т-клітинами 1 (MelanA або MART1); мутантного білку саркоми Rat (Ras); зворотної транскриптази теломерази людини (hTERT); транслокаційного варіанту антигену саркоми з точковими розривами; меланомного інгібітору апоптозу (ML-IAP); ERG (злитого гену трансмембранної протеази, серінової 2 (TMPRSS2) ETS); N-ацетил-глюкозаміл-трансферази V (NA17); білку сімейства спарених боксів Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептору; цикліну B1; нейробластомного гомологу онкогену v-тус вірусу мієлоцитоматозу птахів (MYCN); члену C сімейства гомологів Ras (RhoC); тирозиназа-спорідненого білку 2 (TRP-2); цитохрому P450 1B1(CYP 1B1); (білок з цинковими пальцями)-подібного CCCTC-зв'язуючого фактору (BORIS або Brother of the Regulator of Imprinted Sites), антигену 3 плоскоклітинної карциноми, що розпізнається Т-клітинами (SART3); білку сімейства спарених боксів Pax-5 (PAX5); проакросин-зв'язуючого білку sp32 (OY-TES 1); лімфоцит-специфічної тирозинової протеїнкінази (LCK); якірного білку А-кінази 4 (AKAP-4); білку синовіальної саркоми, X з точковими розривами 2 (SSX2); рецептору кінцевих продуктів глікування (RAGE-I); ниркового убіквітинового антигену 1 (RUI); ниркового убіквітинового антигену 2 (RU2); легумаїну; білку вірусу папіломи людини E6 (HPV E6); білку вірусу папіломи людини E7 (HPV E7); кишкової карбоксилестерази; мутованого білку теплового шоку 70-2 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; лейкоцит-асоційованого імуноглобулін-подібного рецептору 1 (LAIR1); Fc-фрагменту рецептору IgA (FCAR або CD89); члена 2 підсімейства A лейкоцитарних імуноглобулін-подібних рецепторів (LILRA2); члена f сімейства CD300-подібних молекул (CD300LF); члена A сімейства лектинових доменів типу C 12 (CLEC12A); антигену стромальних клітин кісткового мозку 2 (BST2); муцин-подібного рецептору гормону, що містить EGF-подібний модуль 2 (EMR2); лімфоцитарного антигену 75 (LY75); гліпікану-3 (GPC3); Fc рецептор-подібного білку 5 (FCRL5); та імуноглобулін лямбда-подібного поліпептиду 1 (IGLL1).

У деяких варіантах здійснення винаходу пухлинний антиген вибраний з CD150, 5T4, ActRIIA, B7, BMCA, CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14, CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, фібронектину ED-B, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EphA2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, GD2, GD3, HER1-HER2 у комбінації, HER2- HER3 у комбінації, HERV-K, оболонкового глікопротеїну BIL-1 gp120, оболонкового глікопротеїну BIL-1 gp41, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R-альфа, IL-13R-альфа2, IL-2, IL-22R-альфа, IL-6, IL-6R, Ia, li, L1-CAM, молекули клітинної адгезії L1, антигену Y Льюїса, LI-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, лігандів NKG2C, лігандів NKG2D, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-RI (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, рецептору, зв'язаного з G-білком, альфафетопротейну (AFP), фактору ангіогенезу, екзогенної когнатної зв'язуючої молекули (ЕхoCBM), продукту онкогену, антитіла до рецептору фолієвої кислоти альфа, c-Met, карциномембріонального антигену (CEA), цикліну (D1), ефрину B2, епітеліального пухлинного антигену, естрогенового рецептору, фетального ацетилхолінового рецептору, фолат-зв'язуючого білку, gp100, поверхневого антигену вірусу гепатиту В, каппа-ланцюгу, легкого каппа-ланцюгу, kdr, лямбда-ланцюгу, білку livin, меланома-

асоційованого антигену, мезотеліну, гомологу мишачого подвійного онкогену (MDM2), муцину 16 (MUC16), мутованого p53, мутованої ras, антигену некрозу, онкофетального антигену, ROR2, прогестеронового рецептору, простат-специфічного антигену, tEGFR, тенасцину, P2-мікроглобуліну та Fc рецептор-подібного білку 5.

5 Необмежуючі приклади клітинної терапії включають альгенпантусель-L, сипулейцел-Т, (BPX-501) ривогенлеклейцель (rivogenlecleusel) US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, активовані аллогенні природні кілери CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, LFU-835 гемопоетичні стовбурові клітини, імилеклейцел-Т (Imilecleusel-T), балталейцел-Т (baltaleusel-T), PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, 10 терапія стовбуровими клітинами кісткового мозку, обробленими FT-1050, клітини CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, трансдуковані лентивірусом клітини huCART-meso, CART-22-клітини, EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR Т-клітини, аутологічні 4H11-28z/fIL-12/EGFRt Т-клітини, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602 та CSG-005.

15 Додаткові агенти включають агенти, у яких антиген, націлений на пухлину, являє собою:

Альфа-фетопротейн, такий як ET-1402 та AFP-TCR;

Рецептор токсину сибірської виразки 1, такий як терапія CAR Т-клітинами проти TEM8;

Антигени дозрівання В-клітин (BCMA), такі як bb-2121, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET-140, P-BCMA-101 та 20 AUTO-2 (APRIL-CAR);

Антитіла до CLL-1, такі як KITE-796;

Гомолог 6 B7, такий як CAR-NKp30 та CAR-B7H6;

В-лімфоцитарний антиген CD19, такий як TBI-1501, CTL-119 huCART-19 Т-клітини, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), 25 аксиабтаген цилолейцел (KTE-C19), US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, Т тисагенлеклейцел-Т (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt-експресуючі Т-клітини, посилена CD19/4-1BBL CAR-Т-клітинна терапія, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, CD19CAR-28-дзета Т-клітини, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01 та IM19 CAR-T;

В-лімфоцитарний антиген CD20, такий як ATTCK-20;

30 Білки В-лімфоцитарної клітинної адгезії, такі як UCART-22, та JCAR-018 (WO2016090190);

NY-ESO-1, такий як GSK-3377794 та TBI-1301;

Карбоангідразу, таку як DC-Ad-GMCAIX;

Суїцидальний ген каспази-9, такий як CaspaCDe DLI та BPX-501;

CCR5, такий як SB-728;

35 CDw123, такий як MB-102 та UCART-123;

CD20m, такий як CBM-C20.1;

CD4, такий як ICG-122;

CD30, такий як CART30 (CBM-C30.1);

CD33, такий як CIK-CAR.CD33;

40 CD38, такий як T-007, UCART-38;

Ліганд CD40, такий як BPX-201;

Модулятори білку 4 CEACAM, такі як MG7-CART;

Клаудин 6, такий як CSG-002;

Націлені на EBV, такі як CMD-003;

45 EGFR, такий як аутологічні 4H11-28z/fIL-12/EGFRt Т-клітини;

Ендонуклеазу, таку як PGN-514, PGN-201;

Т-лімфоцити, специфічні до вірусу Епштейна-Барра, такі як TT-10;

ErbB2, такий як CST-102, CDeCAR;

Гангліозид (GD2), такий як 4SCAR-GD2;

50 Глутаматкарбоксіпептидазу II, таку як CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFβRDN та P-PSMA-101;

Гліпикан-3 (GPC3), такий як TT-16 та GLYCAR;

Гемоглобін, такий як PGN-236;

Рецептор фактору росту гепатоцитів, такий як анти-cMet PHK CAR Т;

55 Білок E7 вірусу папіломи людини, такий як KITE-439;

Fc-рецептор імуноглобуліну гамма, тип III, такий як ACTR087;

IL-12, такий як DC-RTS-IL-12;

Агоніст IL-12/муцин 16, такий як JCAR-020;

IL-13 альфа 2, такий як MB-101;

60 IL-2, такий як CST-101;

ГТФаза K-Ras, така як клітинна терапія анти-KRAS G12V mTCR;
 Молекулу адгезії нервових клітин L1 L1CAM (CD171), така як JCAR-023;
 Латентний мембранний білок 1/латентний мембранний білок 2, такий як аутологічні дендритні клітини, трансдуковані Ad5f35-LMPd1-2;

5 Меланома-асоційований антиген 10, такий як MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR;
 Меланома-асоційований антиген 3/ Меланома-асоційований антиген 6 (MAGE A3/A6), такий як KITE-718;

Мезотелін, такий як CSG-MESO та TC-210;
 NKG2D, такий як NKR-2;

10 Рецептор тирозинкінази Ntrkr1, такий як JCAR-024;
 Т-клітинні рецептори, такі як BPX-701 та IMCgp100;
 Т-лімфоцит, такий як TT-12;
 Пухлина-інфільтруючі лімфоцити, такі як LN-144 та LN-145;
 Білок пухлини Вільмса, такий як JTCR-016 та WT1-CTL;

15 Суб'єкти

Будь-який із запропонованих способів лікування може бути використаний для лікування суб'єкта (наприклад, людини), у якого діагностований рак або є підозра на нього. У контексті даного документу термін "суб'єкт" відноситься до ссавця, включаючи, наприклад, людину.

20 У деяких варіантах здійснення суб'єкт може являти собою людину, що демонструє один або більше симптомів, зв'язаних з раком або гіперпроліферативним захворюванням. У деяких варіантах здійснення суб'єкт може являти собою людину, що демонструє один або більше симптомів, зв'язаних з раком. У деяких варіантах здійснення суб'єкт має рак на ранній стадії. У інших варіантах здійснення суб'єкт має рак на пізній стадії.

25 У деяких випадках суб'єкт може являти собою людину, схильну до ризику розвитку або генетично або іншим чином схильну (наприклад, має фактор ризику) до розвитку раку або гіперпроліферативного захворювання, якій був або не був поставлений діагноз. У контексті даного документу "схильних до ризику" суб'єкт являє собою суб'єкта, схильного до ризику розвитку раку. Суб'єкт може мати або не мати виявлюване захворювання, а також може демонструвати або не демонструвати виявлюване захворювання до застосування способів лікування, описаних у даному документі. Схильний до ризику суб'єкт може мати один або більше так званих факторів ризику, які являють собою вимірювані параметри, які корелюють з розвитком раку, які описані у даному документі. Суб'єкт, який має один або більше з цих факторів ризику, має більш високу ймовірність розвитку раку, ніж індивідум без цього (цих) фактору(ів) ризику. Ці фактори ризику можуть включати, наприклад, вік, стать, расу, раціон, історію перенесеного захворювання, наявність попереднього захворювання, генетичні (наприклад, спадковість) фактори та вплив навколишнього середовища. У деяких варіантах здійснення суб'єкти, схильні до ризику розвитку раку, включаються, наприклад, суб'єктів, що мають родичів, які перенесли захворювання, та суб'єктів, чий ризик визначається аналізом генетичних або біохімічних маркерів.

40 Крім того, суб'єкт може являти собою людину, що проходить один або більше стандартних видів терапії, таких як хіміотерапія, радіаційна терапія, імунотерапія, хірургічне втручання або їх комбінація. Отже, один або більше інгібіторів кіназ можуть бути введені до, під час або після проведення хіміотерапії, радіаційної терапії, імунотерапії, хірургічного втручання або їх комбінації.

45 У окремих варіантах здійснення суб'єкт може являти собою людину, яка (i) у значному ступені несприйнятлива до щонайменше одного хіміотерапевтичного лікування, або (ii) має рецидив після хіміотерапевтичного лікування, або як (i), так і (ii). У деяких варіантах здійснення суб'єкт несприйнятливий до щонайменше двох, щонайменше трьох або щонайменше чотирьох курсів хіміотерапії (включаючи стандартні або експериментальні види хіміотерапії).

50 У контексті даного документу термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість, достатню для модуляції конкретного шляху і, таким чином, лікування суб'єкта (такого як людина), що страждає на певне показання, або для забезпечення існуючих симптомів показання. Визначення терапевтично ефективної кількості знаходиться у межах компетенції спеціалістів у даній галузі техніки, особливо у світлі докладного опису, приведенного у даному документі. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість інгібітору JAK, такого як Сполука А або руксолітиніб, або його фармацевтично прийнятна сіль, та терапевтично ефективна кількість інгібітору PI3K, такого як Сполука В, Сполука С, Сполука D або Сполука Е, та її фармацевтично прийнятної солі може (i) зменшувати кількість хворих клітин; (ii) зменшувати розмір пухлини; (iii) інгібувати, затримувати, до деякого ступеню уповільнювати та переважно зупиняти інфільтрацію периферичних органів хворими клітинами; (iv) інгібувати

(наприклад, до деякого ступеню уповільнювати та переважно зупиняти) метастазування пухлини; (v) інгібувати ріст пухлини; (vi) попереджати або відстрочувати вивільнення та/або рецидив пухлини; та/або (vii) полегшувати до деякого ступеню один або більше симптомів, зв'язаних з раком або мієлопроліферативним захворюванням. У інших варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість Сполуки В або Сполуки С та терапевтично ефективна кількість обінутумабу може (i) зменшувати кількість ракових клітин; (ii) зменшувати розмір пухлини; (iii) інгібувати, затримувати, до деякого ступеню уповільнювати та переважно зупиняти інфільтрацію периферичних органів хворими клітинами; (iv) інгібувати (наприклад, до деякого ступеню уповільнювати та переважно зупиняти) метастазування пухлини; (v) інгібувати ріст пухлини; (vi) попереджати або відстрочувати вивільнення та/або рецидив пухлини; та/або (vii) полегшувати до деякого ступеню один або більше симптомів, пов'язаних з раком. У різних варіантах здійснення зазначеної кількості достатньо для покращення, тимчасового полегшення, зменшення та/або відстрочення одного або більше симптомів раку.

У деяких варіантах здійснення рак являє собою лімфому Беркїтта, лімфому Ходжкіна, неходжкінську лімфому (NHL), сповільнену неходжкінську лімфому (iNHL), рефрактерну iNHL, множинну мієлому (MM), хронічний мієлоїдний лейкоз (CML), гострий лімфоцитарний лейкоз (CML), гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL), В-клітинний ALL, гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), невелику лімфоцитарну лімфому (SLL), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативне захворювання (MPD), мантийноклітинну лімфому (MCL), фолікулярну лімфому, макроглобулінемію Вальденстрема (WM), Т-клітинну лімфому, В-клітинну лімфому, дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL) або лімфому з клітин маргінальної зони (MZL). У одному з варіантів здійснення рак являє собою мінімальну залишкову хворобу (MRD). У додатковому варіанті здійснення рак вибраний з лімфоми Ходжкіна, неходжкінської лімфоми (NHL), сповільненої неходжкінської лімфоми (iNHL) та рефрактерної iNHL. У окремих варіантах здійснення рак являє собою сповільнену неходжкінську лімфому (iNHL). У деяких варіантах здійснення рак являє собою рефрактерну iNHL. У одному з варіантів здійснення рак являє собою хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL). У ще одному варіанті здійснення рак являє собою дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL).

У окремих варіантах здійснення рак являє собою солідну пухлину, вибрану з групи, що складається з раку підшлункової залози; раку сечового міхура; колоректального раку; раку молочної залози, включаючи метастатичний рак молочної залози, раку передміхурової залози, включаючи андроген-залежний та андроген-незалежний рак передміхурової залози; раку нирки, включаючи, наприклад, метастатичну нирковоклітинну карциному; нирковоклітинного раку; раку легені, включаючи, наприклад, недрібноклітинний рак легені (NSCLC), бронхіолоальвеолярну карциному (BAC) та аденокарциному легені; раку яєчника, включаючи, наприклад, прогресуючий епітеліальний або первинний рак черевної порожнини; раку шийки матки; раку шлунку; раку стравоходу; раку голови та шиї, включаючи, наприклад, плоскоклітинну карциному голови та шиї; меланоми; нейроендокринного раку, включаючи метастатичні нейроендокринні пухлини; пухлини головного мозку, включаючи, наприклад, гліому, анапластичну олігодендрогліому, мультиформну гліобластому дорослих та анапластичну астроцитому дорослих; та саркоми м'яких тканин, гепатокарциноми, раку прямої кишки, карциноми статевих членів, раку вульви, раку щитовидної залози карциноми слинних залоз, карциноми ендометрію або матки, гепатоми, нирковоклітинного раку, раку печінки, раку шлунку, включаючи рак шлунково-кишкового тракту, раку черевної порожнини, плоскоклітинної карциноми легені, раку стравохідно-шлункового переходу, раку жовчних протоків, раку жовчного міхура, колоректального/апендиккулярного раку, плоскоклітинного раку (наприклад, епітеліального плоскоклітинного раку).

Будь-який із запропонованих способів лікування може застосовуватися для лікування раку на різних стадіях. Наприклад, стадія раку включає, не обмежуючись перерахованим, ранню, пізню, місцево-розповсюджену, ремісію, рефрактерну, рецидивуючу після ремісії та прогресуючу.

Комбінована терапія лімфоми або лейкозу: деякі хіміотерапевтичні агенти підходять для лікування лімфоми або лейкозу. Ці агенти включають альдеслейкін, альвоцидиб, аміфостину тригідрат, амінокамптотетин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарний глобулін, оксид миш'яку, інгібітор ABT-263 білків сімейства Bcl-2, бета-алетин, BMS-345541, бортезоміб (VELCADE®), бортезоміб (VELCADE®, PS-341), бріостатин 1, бусульфан, кампат-1H, карбоплатин, карфілзоміб (Kymriis®), кармустин, каспофунгину ацетат, CC-5103, хлорамбуцил, СНОР (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин та преднізон), цисплатин, кладрибін, клофарабін, куркумін, CVP (циклофосфамід, вінкристин та преднізон), циклофосфамід,

циклоспорин, цитарабін, денілейкін дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, доксорубіцин, доксорубіцину гідрохлорид, DT-PACE (дексаметазон, талідомід, цисплатин, доксорубіцин, циклофосфамід та етопозид), ензастаурин, епоетин альфа, етопозид, еверолімус (RAD001), FCM (флударабін, циклофосфамід та мітоксантрон), FCR (флударабін, циклофосфамід та ритуксимаб), фенретинід, філграстим, флавопіридол, флударабін, FR (флударабін та ритуксимаб), гелданаміцин (17-AAG), hyperCVAD (гіперфракціонований циклофосфамід, вінкристин, доксорубіцин, дексаметазон, метотрексат та цитарабін), ICE (іфосфамід, карбоплатин та етопозид), іфосфамід, іринотекану гідрохлорид, інтерферон альфа-2b, іксабепілон, леналідомід (REVLIMID®, CC-5013), лімфокін-активовані кілери, MCP (мітоксантрон, хлорамбуцил та преднізолон), мелфалан, месна, метотрексат, мітоксантрон гідрохлорид, мотексафін гадоліній, мікофенолату мофетил, неларабін, обатоклак (GX15-070), облімерсен, октреотиду ацетат, омега-3 жирні кислоти, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), оксаліплатин, паклітаксел, палбоцикліб (PD0332991), пегфілграстим, Пегільований ліпосомальний гідрохлорид доксорубіцину, перифосин, преднізолон, преднізон, рекомбінантний flt3-ліганд, рекомбінантний людський тромбоектин, рекомбінантний інтерферон альфа, рекомбінантний інтерлейкін-11, рекомбінантний інтерлейкін-12, ритуксимаб, R-CHOP (ритуксимаб та CHOP), R-CVP (ритуксимаб та CVP), R-FCM (ритуксимаб та FCM), R-ICE (ритуксимаб та ICE) та R-MCP (ритуксимаб та MCP), R-роковітин (селіцикліб, CYC202), сарграмостим, силденафілу цитрат, симвастатин, сіролімус, стирилсульфони, танеспіміцин, темсіролімус (CCI-779), талідомід, терапевтичні аллогенні лімфоцити, тіотепа, типіфарніб, вінкристин, вінкрістину сульфат, вінорелбіну дитартрат, SAHA (суберанілогідроксимова кислота або суберол, анілід та гідроксимова кислота), вемурафеніб (Zelboraf®), венетоклак (ABT-199).

Одним з модифікованих підходів є радіоімунотерапія, при якій моноклональні антитіла застосовують у комбінації з радіоізотопними частинками, такими як індій-111, ітрій-90 та йод-131. Приклади комбінованої терапії включають, не обмежуючись перерахунком, йод-131 та тозитумомаб (BEXXAR®), ітрій-90 та ібритумомаб тіуксетан (ZEVALIN®) та BEXXAR® з CHOP.

Вищезазначені види терапії можуть бути доповнені або об'єднані з трансплантацією стовбурових клітин або лікуванням з їх допомогою. Терапевтичні процедури включають трансплантацію стовбурових клітин периферичної крові, трансплантацію аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин, трансплантацію аутологічного кісткового мозку, терапію антитілами, біологічну терапію, терапію інгібіторами ферментів, опромінення всього тіла, інфузію стовбурових клітин, абляцію кісткового мозку з підтримкою стовбурових клітин, трансплантацію обробити in vitro стовбурових клітин периферичної крові, трансплантацію пуповинної крові, імуноферментний метод, терапію гамма-променями кобальту-60 з низькою ЛПЕ, блеоміцин, традиційну хірургію, радіаційну терапію та трансплантацію немієлоаблативних алогенних гемопоетичних стовбурових клітин.

Комбінована терапія неходжкінських лімфом: лікування неходжкінських лімфом (NHL), особливо лімфом В-клітинного походження, включає застосування моноклональних антитіл, стандартних хімотерапевтичних підходів (наприклад, CHOP, CVP, FCM, MCP та т. п.), радіоімунотерапії та їх комбінацій, особливо інтеграцію терапії антитілами з хімотерапією.

Приклади некон'югованих моноклональних антитіл для лікування NHL/В-клітинного раку включають ритуксимаб, алемтузумаб, людські або гуманізовані антитіла до CD20, люміліксимаб, анти-TNF-зв'язаний апоптоз-індукуючий ліганд (анти-TRAIL), бевацизумаб, галіксимаб, епратузумаб, SGN-40 та антитіло до CD74.

Приклади експериментальних агентів-антитіл, застосовуваних для лікування NHL/В-клітинного раку, включають офатумумаб, ha20, PRO131921, алемтузумаб, галіксимаб, SGN-40, CHIR-12.12, епратузумаб, люміліксимаб, аполізумаб, мілатузумаб та бевацизумаб.

Приклади стандартних схем хімотерапії для лікування NHL/В-клітинного раку включають CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP, R-FCM, R-CVP та R-MCP.

Приклади радіоімунотерапії для лікування NHL/В-клітинного раку включають ітрій-90 та ібритумомаб тіуксетан (ZEVALIN®) та йод-131 та тозитумомаб (BEXXAR®).

Комбінована терапія мантийноклітинної лімфоми: терапевтичні види лікування мантийноклітинної лімфоми (MCL) включають комбіновані види хімотерапії, такі як CHOP, hyperCVAD та FCM. Ці схеми також можуть бути доповнені моноклональним антитілом ритуксимабом для створення комбінованих видів терапії R-CHOP, hyperCVAD-R та R-FCM. Будь-який з згаданих вище видів терапії можна застосовувати у комбінації з трансплантацією стовбурових клітин або ICE для лікування MCL.

Альтернативний підхід до лікування MCL являє собою імунотерапію. У одному з видів імунотерапії використовуються моноклональні антитіла, такі як ритуксимаб. У інших

використовуються протиракові вакцини, такі як GTOP-99, які засновані на генетичному складі пухлини окремо взятого пацієнта.

Модифікованим підходом до лікування MCL є радіоімуноterapia, у якій моноклональні антитіла застосовують у комбінації з радіоізотопними частинками, наприклад, йод-131 та тозитумомаб (BEXXAR®) та ітрій-90 та ібритумомаб тіуксетан (ZEVALIN®). У ще одному прикладі застосовують BEXXAR® при послідовному лікуванні за допомогою CHOP.

Інші підходи до лікування MCL включають трансплантацію аутологічних стовбурових клітин у поєднанні з хіміотерапією у високих дозах, введення інгібіторів протеасом, таких як бортезоміб (VELCADE® або PS-341), або введення антиангіогенних агентів, таких як талідомід, особливо у комбінації з ритуксимабом.

Ще один підхід до лікування полягає у введенні лікарських засобів, що приводять до деградації білку Bcl-2 та що підвищують чутливість ракових клітин до хіміотерапії, наприклад, облімерсену, у комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами.

Ще один підхід до лікування включає введення інгібіторів mTOR, які можуть приводити до інгібування росту клітин та навіть їх загибелі. Необмежуваними прикладами є сіролімус, темсіролімус (TORISEL®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (біміралісіб), воксталісіб, GSK-2126458 та темсіролімус у комбінації з RITUXAN®, VELCADE® або іншими хіміотерапевтичними агентами.

Нещодавно були розкриті інші види терапії MCL. Такі приклади включають флавопіридол, палбоцикліб (PD0332991), R-росковітин (селіцикліб, CYC202), стирилсульфони, обатоклас (GX15-070), TRAIL, антитіла до рецепторів смерті TRAIL DR4 та DR5, темсіролімус (TORISEL®, CCI-779), еверолімус (RAD001), BMS-345541, куркумін, SAHA, талідомід, леналідомід (REVLIMID®, CC-5013) та гелданаміцин (17-AAG).

Комбінована терапія макроглобулінемії Вальденстрема: терапевтичні агенти, що застосовують для лікування макроглобулінемії Вальденстрема (WM), включають альдеслейкін, алемтузумаб, альвоцидиб, аміфостину тригідрат, амінокамптотетин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарний глобулін, оксид миш'яку, HSPPC-96, отриманий з аутологічної пухлини людини, інгібітор ABT-263 білків сімейства Bcl-2, бета-алетин, бортезоміб (VELCADE®), бріостатин 1, бусульфан, кампат-1H, карбоплатин, кармустин, каспофунгіну ацетат, CC-5103, цисплатин, клофарабін, циклофосфамід, циклоспорин, цитарабін, денілейкін дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, доксорубіцину гідрохлорид, DT-PACE ензастаурин, епоетин альфа, епратузумаб (гуманізоване антитіло до CD22 hLL2), етопозид, еверолімус, фенретинід, філграстим, флударабін, іфосфамід, індій-111 та моноклональне антитіло MN-14, йод-131 та тозитумомаб, іринотекану гідрохлорид, іксабепілон, лімфокін-активовані кліери, мелфалан, месна, метотрексат, мітоксантрон гідрохлорид, моноклональне антитіло до CD19 (таке як тисагенлеклейцел-Т, CART-19, CTL-019), моноклональне антитіло до CD20, мотексафін гадоліній, мікофенолату мофетил, неларабін, облімерсен, октреотиду ацетат, омега-3 жирні кислоти, оксаліплатин, паклітаксел, пегфілграстим, Пегільований ліпосомальний гідрохлорид доксорубіцину, пентостатин, перифосин, преднізон, рекомбінантний flt3-ліганд, рекомбінантний людський тромбоектин, рекомбінантний інтерферон альфа, рекомбінантний інтерлейкін-11, рекомбінантний інтерлейкін-12, ритуксимаб, сарграмостим, силденафілу цитрат (VIAGRA®), симвастатин, сіролімус, такролімус, танеспіміцин, талідомід, терапевтичні аллогенні лімфоцити, тіотепа, типіфарніб, тозитумомаб, велтузумаб, вінкрістину сульфат, вінорелбіну дитартрат, вориностат, вакцина на основі пептиду WT1 126-134, вакцина на основі аналогу пептиду WT-1, ітрій-90 та ібритумомаб тіуксетан, ітрій-90 та гуманізований епратузумаб, та будь-яку їх комбінацію.

Приклади терапевтичних процедур, застосовуваних для лікування WM, включають трансплантацію стовбурових клітин периферичної крові, трансплантацію аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин, трансплантацію аутологічного кісткового мозку, терапію антитілами, біологічну терапію, терапію інгібіторами ферментів, опромінення всього тіла, інфузію стовбурових клітин, абляцію кісткового мозку з підтримкою стовбурових клітин, трансплантацію оброблених in vitro стовбурових клітин периферичної крові, трансплантацію пуповинної крові, імуноферментні методи, терапію гамма-променями кобальта-60 з низькою ЛПЕ, блеоміцин, традиційну хірургію, радіаційну терапію та трансплантацію немієлоаблативних аллогенних гемопоетичних стовбурових клітин.

Комбінована терапія дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування дифузної великоклітинної В-клітинної лімфоми (DLBCL), включають циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрістин, преднізон, моноклональні антитіла до CD20, етопозид, блеоміцин, багато з агентів, перерахованих для WM, та будь-які їх комбінації, такі як ICE та R-ICE.

Комбінована терапія хронічного лімфоцитарного лейкозу: приклади терапевтичних агентів, застосовуваних для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу (CLL), включають хлорамбуцил, циклофосфамід, флударабін, пентостатин, кладрибін, доксорубіцин, вінкрисдин, преднізон, преднізолон, алектумаб, багато з агентів, перерахованих для WM, та комбіновану хіміотерапію та хіміоімунотерапію, включаючи наступні загальноприйняті комбіновані схеми: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR та FR.

Комбінована терапія мієлофіброзу: агенти, що інгібують мієлофіброз, включають, не обмежуючись перерахованим, інгібітори hedgehog, інгібітори гістондеацетилази (HDAC) та інгібітори тирозинкінази. Необмежуваними прикладами інгібіторів hedgehog є саридегіб та вісмодегіб. Приклади інгібіторів HDAC включають, не обмежуючись перерахованим, працинонат та панобінонат. Необмежуваними прикладами інгібіторів тирозинкінази є лестауртиніб, босутиніб, іматиніб, гілтеритиніб, радотиніб та кабозантиніб.

Комбінована терапія гіперпроліферативного розладу: гемцитабін, наб-паклітаксел та гемцитабін/наб-паклітаксел можуть застосовуватися з інгібітором JAK та/або інгібітором PI3K для лікування гіперпроліферативних розладів.

Комбінована терапія раку сечового міхура: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування раку сечового міхура, включають атезолізумаб, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, доксорубіцин, фторурацил (5-FU), гемцитабін, іфосфамід, інтерферон альфа-2b, метотрексат, мітоміцин, наб-паклітаксел, паклітаксел, пеметрексед, тіотепа, вінбластин та будь-яку їх комбінацію.

Комбінована терапія раку молочної залози: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування раку молочної залози, включають зв'язаний з альбуміном паклітаксел, анастрозол, капецитабін, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамід, доцетаксел, доксорубіцин, епірубіцин, еверолімус, ексеместан, фторурацил, фулвестрант, гемцитабін, іксабепілон, лапатиніб, летрозол, метотрексат, мітоксантрон, паклітаксел, пегільований ліпосомальний доксорубіцин, пертузумаб, тамоксифен, тореміфен, трастузумаб, вінорелбін та будь-які їх комбінації.

Комбінована терапія потрійного негативного раку молочної залози: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування потрійного негативного раку молочної залози, включають циклофосфамід, доцетаксел, доксорубіцин, епірубіцин, фторурацил, паклітаксел та їх комбінації.

Комбінована терапія колоректального раку: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування колоректального раку, включають бевацізумаб, капецитабін, цетуксимаб, фторурацил, іринотекан, лейковорин, оксаліплатин, панітумумаб, зив-афліберцепт та будь-які їх комбінації.

Комбінована терапія при кастраційно-резистентному раку передміхурової залози: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, включають абіратерон, кабазитаксел, доцетаксел, ензалутамід, преднізон, сипулейцел-Т та будь-які їх комбінації.

Комбінована терапія раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування раку стравоходу та стравохідно-шлункового переходу, включають капецитабін, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, епірубіцин, фторпіримідин, фторурацил, іринотекан, лейковорин, оксаліплатин, паклітаксел, рамуцирумаб, трастузумаб та будь-які їх комбінації.

Комбінована терапія раку шлунку: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування раку шлунку, включають капецитабін, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, епірубіцин, фторпіримідин, фторурацил, іринотекан, лейковорин, мітоміцин, оксаліплатин, паклітаксел, рамуцирумаб, трастузумаб та будь-які їх комбінації.

Комбінована терапія раку голови та шиї: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування раку голови та шиї, включають афатиніб, блеоміцин, капецитабін, карбоплатин, цетуксимаб, цисплатин, доцетаксел, фторурацил, гемцитабін, гідроксисечовину, метотрексат, ніволумаб, паклітаксел, пембролізумаб, вінорелбін та будь-які їх комбінації.

Комбінована терапія раку гепатобіліарної системи: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування раку гепатобіліарної системи, включають капецитабін, цисплатин, фторпіримідин, 5-фторурацил, гемцитабін, оксаліплатин, сорафеніб та будь-які їх комбінації.

Комбінована терапія нирковоклітинної карциноми: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування нирковоклітинної карциноми, включають капецитабін, доксорубіцин, гемцитабін, сорафеніб та будь-які їх комбінації.

Комбінована терапія недрібноклітинного раку легені: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування недрібноклітинного раку легені (NSCLC), включають афатиніб, паклітаксел, зв'язаний з альбуміном, алектиніб, бевацізумаб, бевацізумаб, кабозантиніб, карбоплатин, цисплатин,

кризотиніб, дабрафеніб, доцетаксел, ерлотиніб, етопозид, гемцитабін, ніволубам, паклітаксел, пембролізумаб, пеметрексед, рамуцирумаб, траметиніб, трастузумаб, вандетаніб, вемурафеніб, вінбластин, вінорелбін та будь-які їх комбінації.

5 Комбінована терапія дрібноклітинного раку легені: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування дрібноклітинного раку легені (SCLC), включають бендамустан, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамід, доцетаксел, доксорубіцин, етопозид, гемцитабін, іпілімумаб, іринотекан, ніволумаб, паклітаксел, темозоломід, топотекан, вінкрестин, вінорелбін та будь-які їх комбінації.

10 Комбінована терапія меланоми: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування меланоми, включають зв'язаний з альбуміном паклітаксел, карбоплатин, цисплатин, кобіметиніб, дабрафеніб, дакрабазин, IL-2, іматиніб, інтерферон альфа-2b, іпілімумаб, нітрозосечовину, ніволумаб, паклітаксел, пембролізумаб, пілімумаб, темозоломід, траметиніб, вемурафеніб, вінбластин та будь-які їх комбінації.

Комбінована терапія раку яєчника: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування раку яєчника, включають 5-фторурацил, паклітаксел, зв'язаний з альбуміном, алтретамін, анастрозол, бевацизумаб, капецитабін, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамід, доцетаксел, доксорубіцин, етопозид, екземестан, гемцитабін, іфосфамід, іринотекан, летрозол, лейпролід ацетат, ліпосомальний доксорубіцин, мегестролу ацетат, мелфалан, олапариб, оксаліплатин, паклітаксел, пазопаніб, пеметрексед, тамоксифен, топотекан, вінорелбін та будь-які їх комбінації.

Комбінована терапія раку підшлункової залози: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування раку підшлункової залози, включають 5-фторурцил, паклітаксел, зв'язаний з альбуміном, капецитабін, цисплатин, доцетаксел, ерлотиніб, фторпіримідин, гемцитабін, іринотекан, лейковорин, оксаліплатин, паклітаксел та будь-які їх комбінації.

25 Комбінована терапія нирковоклітинної карциноми: терапевтичні агенти, застосовувані для лікування нирковоклітинної карциноми, включають акситиніб, бевацизумаб, кабозантиніб, ерлотиніб, еверолімус, левантиніб, ніволумаб, пазопаніб, сорафеніб, сунітиніб, темсіролімус та будь-які їх комбінації.

У одному з варіантів здійснення сполука формули (I) придатна для лікування раку у комбінації зі стандартом надання медичної допомоги при лікуванні відповідного виду раку. Спеціалісту у даній галузі техніки відомий стандарт надання медичної допомоги на визначену дату у конкретній галузі терапії раку або у відношенні окремо взятого виду раку.

У окремих варіантах здійснення даної заявки включені або застосовуються один або більше додаткових терапевтичних агентів. Один або більше додаткових терапевтичних агентів можуть 35 являти собою агент, придатний для лікування раку, запалення, аутоімунного захворювання та/або зв'язаних станів. Один або більше додаткових терапевтичних агентів можуть являти собою хіміотерапевтичний агент, антиангіогенний агент, протифіброзний агент, протизапальний агент, імуномодулюючий агент, імунотерапевтичний агент, терапевтичне антитіло, радіотерапевтичний агент, протипухлинний агент, протираковий агент, антипроліферативний 40 агент або будь-яку їх комбінацію. У деяких варіантах здійснення сполука(и), описана(і) у даному документі, може бути використана або комбінована з хіміотерапевтичним агентом, антиангіогенним агентом, протифіброзним агентом, протизапальним агентом, імуномодулюючим агентом, імунотерапевтичним агентом, терапевтичним антитілом, радіотерапевтичним агентом, протипухлинним агентом або протираковим агентом, 45 антипроліферативним агентом або будь-якою їх комбінацією.

У одному з варіантів здійснення сполука(и) формули (I), необов'язково у комбінації з додатковим протираковим агентом, описаним у даному документі, можуть бути використані або комбіновані з протипухлинним агентом або протираковим агентом, протифіброзним агентом, протизапальним агентом або імунomodуючим агентом.

У одному з варіантів здійснення запропоновані набори, що містять фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль, або сполуку формули (I) та щонайменше один додатковий протираковий агент або її фармацевтично прийнятну сіль, та щонайменше один фармацевтично прийнятний носій. У одному з варіантів здійснення набір містить інструкції щодо застосування при лікуванні раку або запальних станів.

У одному з варіантів здійснення інструкції у наборі відносяться до застосування фармацевтичної композиції для лікування раку, вибраного з раку підшлункової залози, раку сечового міхура, колоректального раку, раку молочної залози, раку передміхурової залози, раку нирки, нирковоклітинного раку, раку легені, раку яєчника, раку шийки матки, раку шлунку, раку стравоходу, раку голови та шиї, меланоми, нейроендокринного раку, раку ЦНС, раку головного

мозку, раку кісток, саркоми м'яких тканин, недрібноклітинного раку легені, дрібноклітинного раку легені та раку товстої кишки.

У заявці також запропонований спосіб лікування суб'єкта, що проходить один або більше стандартних видів терапії, таких як хіміотерапія, радіаційна терапія, імунотерапія, хірургічне втручання або їх комбінація, що включає введення або спільне введення зазначеному суб'єкту сполуки формули (I). Відповідно, одна або більше сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути введені до, під час або після проведення хіміотерапії, радіаційної терапії, імунотерапії, хірургічного втручання або їх комбінації.

У одному з варіантів здійснення суб'єкт може являти собою людину, яка (i) у значному ступені несприйнятлива до щонайменше одного хіміотерапевтичного лікування, або (ii) має рецидив після хіміотерапевтичного лікування, або як (i), так і (ii). У деяких варіантах здійснення суб'єкт несприйнятливий до щонайменше двох, щонайменше трьох або щонайменше чотирьох курсів хіміотерапії (включаючи стандартну або експериментальну хіміотерапію).

У одному з варіантів здійснення суб'єкт несприйнятливий до щонайменше одного, щонайменше двох, щонайменше трьох або щонайменше чотирьох видів хіміотерапії (включаючи стандартну або експериментальну хіміотерапію), вибраних з флударабіну, ритуксимабу, обінутузумабу, алкілюючих агентів, алемтузумабу та інших видів хіміотерапії, таких як CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізон); R-CHOP (ритуксимаб-CHOP); hyperCVAD (гіперфракціонований циклофосфамід, вінкрестин, доксорубіцин, дексаметазон, метотрексат, цитарабін); R-hyperCVAD (ритуксимаб-hyperCVAD); FCM (флударабін, циклофосфамід, мітоксантрон); R-FCM (ритуксимаб, флударабін, циклофосфамід, мітоксантрон); бортезоміб та ритуксимаб; темсіролімус та ритуксимаб; темсіролімус та Velcade®; йоду-131 та тозитумомаб (Bexxar®) та CHOP; CVP (циклофосфамід, вінкрестин, преднізон); R-CVP (ритуксимаб-CVP); ICE (іфосфамід, карбоплатин, етопозид); R-ICE (ритуксимаб-ICE); FCR (флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб); FR (флударабін, ритуксимаб); та D.T.PACE (дексаметазон, талідомід, цисплатин, Adriamycin®, циклофосфамід, етопозид).

Інші приклади видів хіміотерапії (включаючи стандартну або експериментальну хіміотерапію) описані нижче. Крім того, лікування деяких лімфом розглядається у Cheson, B.D., Leonard, J.P., "Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma" The New England Journal of Medicine 2008, 359(6), стор. 613-626; та Wierda, W.G., "Current and Investigational Therapies for Patients with CLL" Hematology 2006, стор. 285-294. Захворюваність на лімфоми у США описана у Morton, L.M., та інш. "Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001" Blood 2006, 107(1), стор. 265-276.

Приклади імунотерапевтичних агентів для лікування лімфоми або лейкозу включають, не обмежуючись перерахованим, ритуксимаб (такий як ритуксан), алемтузумаб (наприклад, кампат, MabCampath), антитіла до CD19, антитіла до CD20, антитіла до MN-14, антитіла до TRAIL, антитіла до TRAIL DR4 та DR5, антитіла до CD74, аполізумаб, бевацизумаб, CHIR-12.12, епратузумаб (гуманізоване антитіло до CD22 hLL2), галіксимаб, ha20, ібритумомаб тіуксетан, люміліксимаб, мілатузумаб, PRO131921, SGN-40, вакцина на основі аналогу пептиду WT-1, вакцина на основі пептиду WT1 126-134, тозитумомаб, HSPPC-96, отриманий з аутологічної пухлини людини, та велтузумаб. Додаткові імунотерапевтичні агенти включають застосування протиракових вакцин, основаних на генетичному складі пухлини окремо взятого пацієнта, наприклад, вакцини проти лімфоми, наприклад, GTP-99 (MyVax®).

Приклади хіміотерапевтичних агентів для лікування лімфоми або лейкозу включають альдеслейкін, альвоцидиб, антинеопластон AS2-1, антинеопластон A10, антитимоцитарний глобулін, аміфостину тригідрат, амінокамптотетин, оксид миш'яку, бета-алетин, інгібітор ABT-263 білків сімейства Bcl-2, BMS-345541, бортезоміб (Velcade®), бріостатин 1, бусульфан, карбоплатин, кампат-1H, CC-5103, кармустин, каспофунгіну ацетат, клофарабін, цисплатин, кладрибін (Leustarin), хлорамбуцил (Leukeran), куркумін, циклоспорин, циклофосфамід (цилоксан, ендоксан, Endoxana, циклостин), цитарабін, денілейкин дифтитокс, дексаметазон, DT-PACE, доцетаксел, доластатин 10, доксорубіцин (Adriamycin®, адріабластин), доксорубіцину гідрохлорид, ензастаурин, епоетин альфа, етопозид, еверолімус (RAD001), фенретинід, філграстим, мелфалан, месна, флавопиридол, флударабін (флудара), гелданаміцин (17-AAG), іфосфамід, іринотекану гідрохлорид, іксабепілон, леналідомід (Revlimid®, CC-5013), лімфокін-активовані кілери, мелфалан, метотрексат, мітоксантрон гідрохлорид, мотексафін гадоліній, мікофенолату мофетил, неларабін, облімерсен (Genasense), обатоклас (GX15-070), облімерсен, октреотиду ацетат, омега-3 жирні кислоти, оксаліплатин, паклітаксел, PD0332991, Пегільований ліпосомальний гідрохлорид доксорубіцину, пегфілграстим, пентостатин (Nipent), перифосин, преднізолон, преднізон, R-росковітин (селіцикліб, CYC202), рекомбінантний інтерферон альфа, рекомбінантний інтерлейкін-12, рекомбінантний інтерлейкін-11,

рекомбінантний flt3-ліганд, рекомбінантний людський тромбопоетин, ритуксимаб, сарграмостим, силденафілу цитрат, симвастатин, сіролімус, стирилсульфони, такролімус, танеспіміцин, темсіролімус (CCI-779), талідомід, терапевтичні аллогенні лімфоцити, тіотепа, типіфарніб, Velcade® (бортезоміб або PS-341), вінкрестин (онковін), вінкрестину сульфат, вінорелбіну дитартрат, вориносат (SAHA), вориносат, та FR (флударабін, ритуксимаб), CHOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрестин, преднізон), CVP (циклофосфамід, вінкрестин та преднізон), FCM (флударабін, циклофосфамід, мітоксантрон), FCR (флударабін, циклофосфамід, ритуксимаб), hyperCVAD (гіперфракціонований циклофосфамід, вінкрестин, доксорубіцин, дексаметазон, метотрексат, цитарабін), ICE (іфосфамід, карбоплатин та етопозид), MCP (мітоксантрон, хлорамбуцил та преднізон), R-CHOP (ритуксимаб плюс CHOP), R-CVP (ритуксимаб плюс CVP), R-FCM (ритуксимаб плюс FCM), R-ICE (ритуксимаб-ICE) та R-MCP (ритуксимаб-MCP).

У деяких варіантах здійснення рак являє собою меланому. Підходящі агенти для застосування у комбінації з описаними у даному документі сполуками включають, не обмежуючись перерахованим, дакарбазин (DTIC), необов'язково разом з іншими лікарськими засобами для хіміотерапії, такими як кармустин (BCNU) та цисплатин; "Дартмутська програма", що складається з DTIC, BCNU, цисплатину та тамоксифену; комбінація цисплатину, вінбластину та DTIC, темозоломід або YERVOY™. Сполуки, розкриті у даному документі, при лікуванні меланоми також можуть застосовуватися у комбінації з лікарськими засобами для імунотерапії, включаючи цитокіни, такі як інтерферон альфа, інтерлейкін 2 та фактор некрозу пухлини (TNF).

Описані у даному документі сполуки при лікуванні меланоми також можуть застосовуватися у комбінації з вакцинотерапією. Вакцини проти меланоми у деякому сенсі схожі на противірусні вакцини, які застосовуються для попередження захворювань, які викликаються вірусами, такими як поліомієліт, кір та епідемічний паротит. Ослаблені клітини меланоми або частини клітин меланоми, що називаються антигенами, можуть бути введені пацієнту, щоб стимулювати імунну систему організму до руйнування клітин меланоми.

Меланоми, які обмежені руками або ногами, також можна лікувати комбінацією агентів, що включає одну або більше сполук, описаних у даному документі, з використанням, наприклад, техніки гіпертермічної ізольованої перфузії кінцівки. У цьому протоколі лікування тимчасово відділяють кровообіг ураженої кінцівки від решти тіла та вводять високі дози хіміотерапевтичного препарату у артерію, що живить кінцівку, тим самим забезпечуючи високі дози у області пухлини, не піддаючи внутрішні органи цим дозам, які у протилежному випадку могли б викликати серйозні побічні дії. Звичайно рідину нагрівають до 102–104 °F. Мелфалан є лікарським засобом, який найчастіше використовується у цій процедурі хіміотерапії. Його можна вводити з іншим агентом, що називається фактором некрозу пухлини (TNF), та, необов'язково, у комбінації зі сполукою формули (I).

Терапевтичні методи лікування можуть бути доповнені або об'єднані з будь-яким із згаданих вище видів терапії з трансплантацією стовбурових клітин або лікуванням з їх допомогою. Одним з прикладів модифікованого підходу є радіоімунотерапія, при якій моноклональні антитіла комбінують з радіоізотопними частинками, такими як індій In-111, ітрій Y-90, йод I-131. Приклади комбінованої терапії включають, не обмежуючись перерахованим, йод-131 та тозитумомаб (Вехха®), ітрій-90 та ібритумомаб тіуксетан (Zevalin®) та Вехха® з CHOP.

Інші терапевтичні процедури, які підходять для застосування у комбінації з лікуванням за допомогою сполуки формули (I), включають трансплантацію стовбурових клітин периферичної крові, трансплантацію аутологічних гемопоетичних стовбурових клітин, трансплантацію аутологічного кісткового мозку, терапію антитілами, біологічну терапію, терапію інгібіторами ферментів, опромінення всього тіла, інфузію стовбурових клітин, абляцію кісткового мозку з підтримкою стовбурових клітин, трансплантацію оброблених in vitro стовбурових клітин периферичної крові, трансплантацію пуповинної крові, імуноферментний метод, фармакологічне дослідження, терапію гамма-променями кобальту-60 з низькою ЛПЕ, блеоміцин, традиційну хірургію, радіаційну терапію та трансплантацію немієлоаблативних аллогенних гемопоетичних стовбурових клітин.

У деяких варіантах здійснення заявки запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку формули (I) у комбінації з білком, що зв'язує MMP9, та/або одним або більше додатковими терапевтичними агентами, а також фармацевтично прийнятним розріджувачем, носієм або допоміжною речовиною. У одному з варіантів здійснення фармацевтичні композиції містять білок, що зв'язує MMP9, один або більше додаткових терапевтичних агентів та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, носій або розріджувач. У деяких варіантах здійснення фармацевтичні композиції містять сполуку формули (I) та антитіло АВ0045 до MMP9.

У одному з варіантів здійснення фармацевтичні композиції містять сполуку формули (I), антитіло AB0045 до MMP9, щонайменше один додатковий терапевтичний агент, який є імунomodуючим агентом, та фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або допоміжну речовину. У деяких інших варіантах здійснення фармацевтичні композиції містять антитіло

5 AB0045 до MMP9, щонайменше один додатковий терапевтичний агент, який є проти запальним агентом, та фармацевтично прийнятний розріджувач, носій або допоміжну речовину. У деяких інших варіантах здійснення фармацевтичні композиції містять сполуку формули (I), антитіло AB0045 до MMP9, щонайменше один додатковий терапевтичний агент, який являє собою протипухлинний агент або протираковий агент, та фармацевтично прийнятний розріджувач,

10 носій або допоміжну речовину. У одному з варіантів здійснення сполуки до MMP9, які підходять для лікування у комбінації зі сполукою формули (I), включають, не обмежуючись перерахованим, маримастат (BB-2516), ципемастат (Ro 32-3555) та сполуки, описані у WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

У одному з варіантів здійснення один або більше додаткових терапевтичних агентів являють собою імунomodуючий агент, наприклад, імуностимулятор або імундепресант. У деяких інших варіантах здійснення імунomodуючий агент являє собою агент, здатний змінювати функцію імунних контрольних точок, включаючи шляхи CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 та/або PD-1. У інших варіантах здійснення імунomodуючий агент являє собою агенти, які модулюють імунні контрольні точки. Приклади агентів, модулюючих

20 імунні контрольні точки, включають антитіло до CTLA-4 (наприклад, іпіліумаб), антитіло до LAG-3, антитіло до B7-H3, антитіло до B7-H4, антитіло до Tim3, антитіло до BTLA, антитіло до KIR, антитіло до A2aR, антитіло до CD200, антитіло до PD-1, антитіло до PD-L1, антитіло до CD28, антитіло до CD80 або до CD86, антитіло до B7RP1, антитіло до B7-H3, антитіло до HVEM, антитіло до CD137 або до CD137L, антитіло до OX40 або до OX40L, антитіло до CD40 або до CD40L, антитіло до GAL9, антитіло до IL-10 та лікарський засіб A2aR. Для деяких таких продуктів генів імунного шляху передбачається використання або антагоністів, або агоністів таких продуктів генів, а також низькомолекулярних модуляторів таких продуктів генів. У одному з варіантів здійснення імунomodуючий агент являє собою антитіло до PD-1 або до PD-L1. У деяких варіантах здійснення імунomodуючі агенти включають агенти, здатні змінювати

30 функцію медіаторів у опосередкованих цитокінами сигнальних шляхах.

У деяких варіантах здійснення один або більше додаткових видів терапії або протиракових агентів являють собою генну терапію або клітинну терапію раку. Генна терапія та клітинна терапія раку включають введення нормального гену у ракові клітини для заміни мутованого або зміненого гену; генетичну модифікацію для сайленсингу мутованого гену; генетичні підходи до безпосереднього знищення ракових клітин; включаючи інфузію імунних клітин, призначених для заміни більшої частини власної імунної системи пацієнта для посилення імунної відповіді на ракові клітини, або активації власної імунної системи пацієнта (Т-клітини або природні кілери) для знищення ракових клітин або пошуку та знищення ракових клітин; генетичні підходи до модифікації клітинної активності для подальшої зміни ендогенної імунологічної реактивності проти раку. Необмежуваними прикладами є альгенпантусель-Л (2 лінії клітин підшлункової залози), сипулейцел-Т, ліпосомальна нанодоставка (scL) гену p53 SGT-53; Т-клітинна терапія, така як CD19 CAR-Т тисагенлеклейсел-Т (CTL019) WO2012079000, WO2017049166, аксиабтаген цилолейцел (KTE-C19) US7741465, US6319494, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-020, JCAR-024, JCAR-023, JTCR-016, JCAR-018 WO2016090190, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), BPX-501 US9089520, WO2016100236, AU-105, UCART-22, ACTR-087, P-BCMA-101; активовані аллогенні природні кілери CNDO-109-AANK, FATE-NK100, гемопоетичні стовбурові клітини LFU-835.

45

У одному з варіантів здійснення один або більше додаткових терапевтичних агентів являють собою інгібітор імунних контрольних точок. Пухлини підривають імунну систему, використовуючи механізм, відомий як вичерпування Т-клітин, який виникає у результаті хронічного впливу антигенів та характеризується активацією інгібуючих рецепторів. Ці інгібуючі рецептори слугують імунними контрольними точками для попередження неконтрольованих імунних реакцій.

50

PD-1 та коінгібуючі рецептори, такі як цитотоксичний Т-лімфоцитарний антиген 4 (CTLA-4, B- та Т-лімфоцитарний аттенюатор (BTLA; CD272), білок 3, що містить домени Т-клітинного імунoglobulinу та муцину (Tim-3), ген активації лімфоцитів-3 (Lag-3; CD223) та інші часто називають регуляторами імунних контрольних точок. Вони виконують функцію молекулярних детермінант, що впливають на те, чи повинна проходити прогресія клітинного циклу та інші процеси внутрішньоклітинної передачі сигналів на основі позаклітинної інформації.

55

Окрім специфічного розпізнавання антигенів за допомогою Т-клітинного рецептору (TCR) активація Т-клітин регулюється шляхом балансу позитивних та негативних сигналів, що забезпечуються коstimулюючими рецепторами. Ці поверхневі білки звичайно є членами суперсімейства рецепторів TNF або B7. Агоністичні антитіла, направлені проти активуючих коstimулюючих молекул та блокуючі антитіла проти негативних коstimулюючих молекул, можуть посилювати стимуляцію Т-клітин, сприяючи руйнуванню пухлини.

Білок програмованої клітинної смерті 1 (PD-1 або CD279), трансмембранний білок типу 1 масою 55 кДа, є членом сімейства CD28 коstimулюючих Т-клітинних рецепторів, які включають член суперсімейства імуноглобулінів CD28, CTLA-4, індукований коstimулятор (ICOS) та BTLA. PD-1 у високому ступені експресується на активованих Т-клітинах та В-клітинах. Експресія PD-1 також може бути виявлена на субпопуляціях Т-клітин пам'яті на різних рівнях експресії. Були ідентифіковані два ліганди, специфічні для PD-1: ліганд програмованої смерті 1 (PD-L1, також відомий як B7-H1 або CD274) та PD-L2 (також відомий як B7-DC або CD273). Було показано, що PD-L1 та PD-L2 пригнічують активацію Т-клітин при зв'язуванні з PD-1 як у мишачих, так і у людських системах (Okazaki та інш., *Int. Immunol.*, 2007; 19:813-824). Взаємодія PD-1 з його лігандами, PD-L1 та PD-L2, які експресуються на антигенпрезентуючих клітинах (APC) та дендритних клітинах (DC), передає негативні регуляторні стимули для пригнічення імунної відповіді активованих Т-клітин. Блокада PD-1 пригнічує цей негативний сигнал та посилює Т-клітинні відповіді. Численні дослідження показують, що мікрооточення раку маніпулює сигнальним шляхом PD-L1/PD-1, та що індукція експресії PD-L1 пов'язана з інгібуванням імунних відповідей проти раку, що дозволяє раку прогресувати та метастазувати. Сигнальний шлях PD-L1/PD-1 є основним механізмом ухилення раку від імунної системи з декількох причин. Цей шлях бере участь у негативній регуляції імунних відповідей активованих ефektorних Т-клітин, що знаходяться на периферії. PD-L1 активований у мікрооточенні раку, тоді як PD-1 також активований на активованих пухлина-інфільтруючих Т-клітинах, що, можливо, посилює замкнуте коло інгібування. Цей шлях також активно бере участь як у вродженій, так і у адаптивній імунній регуляції шляхом двонаправленої передачі сигналів. Ці фактори роблять комплекс PD-1/PD-L1 центральною точкою, за допомогою якої рак може маніпулювати імунними реакціями та сприяти власному прогресуванню.

Першим інгібітором імунних контрольних точок, протестованим у клінічних випробуваннях, був іпіліумаб (Yervoy, Bristol-Myers Squibb), моноклональне антитіло до CTLA-4. CTLA-4 належить до суперсімейства рецепторів імуноглобулінів, яке також включає PD-1, BTLA, TIM-3 та V-доменний імуноглобуліновий супресор Т-клітинної активації (VISTA). MAb до CTLA-4 являє собою потужний інгібітор імунних контрольних точок, який усуває "розрив", що утворюється як наївними, так і навченими антигеном клітинами.

Терапія посилює протипухлинну функцію CD8⁺ Т-клітин, збільшує співвідношення CD8⁺ Т-клітин до Foxp3⁺ Т-регуляторних клітин та пригнічує супресивну функцію Т-регуляторних клітин. TIM-3 був ідентифікований як ще один важливий інгібуючий рецептор, що експресується виснаженими CD8⁺ Т-клітинами. На мишачих моделях раку було показано, що найбільш дисфункціональні пухлино-інфільтруючі CD8⁺ Т-клітини у дійсності разом експресують PD-1 та LAG-3. LAG-3 являє собою ще один нещодавно ідентифікований інгібуючий рецептор, який обмежує функцію ефektorних Т-клітин та збільшує супресивну активність Т-регуляторних клітин. Нещодавно було виявлено, що PD-1 та LAG-3 широко разом експресуються пухлино-інфільтруючими Т-клітинами у мишей, та що комбінована блокада PD-1 та LAG-3 провокує сильні синергетичні протипухлинні імунні відповіді на мишачих моделях раку.

Таким чином, у одному з варіантів здійснення даного винаходу запропоноване застосування інгібіторів імунних контрольних точок формули (I), розкритих у даному документі, у комбінації з одним або більше інгібіторами імунних контрольних точок. У одному з варіантів здійснення даного винаходу запропоновано застосування інгібіторів імунних контрольних точок формули (I), розкритих у даному документі, у комбінації з одним або більше додатковими інгібіторами імунних контрольних точок та антитілом до MMP9 або його антигензв'язуючим фрагментом для лікування або попередження раку. У деяких варіантах здійснення інгібітори імунних контрольних точок можуть являти собою антитіло до PD-1 та/або до PD-L1 або інгібітор взаємодії PD-1/PD-L1. У деяких варіантах здійснення антитіло до PD-L1 може являти собою антитіло B7-H1, антитіло BMS 936559, антитіло MPDL3280A (атезолізумаб), антитіло MEDI-4736, антитіло MSB0010718C або їх комбінації. Відповідно до ще одного варіанту здійснення антитіло до PD-1 може являти собою антитіло ніволумаб, антитіло пембролізумаб, антитіло піділізумаб або їх комбінації.

Крім того, PD-1 також може бути націлений на AMP-224, який являє собою рекомбінантний злитий білок PD-L2-IgG. Додаткові антагоністи інгібіторних шляхів імунної відповіді включають

IMP321, розчинний злитий білок LAG-3 та Ig та агоніст MHC класу II, який використовується для посилення імунної відповіді на пухлини. Лірелумаб є антагоністом рецептору KIR, а BMS 986016 є антагоністом LAG3. Шлях TIM-3-галектин-9 являє собою ще один сигнальний шлях інгібіторної імунної контрольної точки, який також є багатообіцяючою мішенню для інгібування імунних контрольних точок. RX518 націлений на та активує глюкокортикоїд-індукований рецептор фактору некрозу пухлини (GITR), член суперсімейства рецепторів TNF, який експресується на поверхні деяких типів імунних клітин, включаючи регуляторні Т-клітини, ефекторні Т-клітини, В-клітини, природні кілери (NK) та активовані дендритні клітини. Таким чином, у одному з варіантів здійснення сполука(и) формули (I) може(уть) застосовуватися у комбінації з IMP321, лірелумабом та/або BMS 986016.

Антитіла до PD-1, які можуть застосовуватися у композиціях та способах, описаних у даному документі, включають, не обмежуючись перерахованим: ніволумаб /MDX-1106/BMS-936558/ONO1152, повністю людське моноклональне антитіло IgG4 до PD-1; підилізумаб (MDV9300/CT-011), гуманізоване моноклональне антитіло IgG1; пембролізумаб (MK-3475/пембролізумаб/ламбролізумаб), гуманізоване моноклональне антитіло IgG4; дурвалумаб (MEDI-4736) та атезолізумаб. Антитіла до PD-L1, які можуть застосовуватися у композиціях та способах, описаних у даному документі, включають, не обмежуючись перерахованим: авелумаб; BMS-936559, повністю людське антитіло IgG4; атезолізумаб (MPDL3280A/RG-7446), людське моноклональне антитіло; MEDI4736; MSB0010718C та MDX1105-01.

У одному з варіантів здійснення сполуку формули (I) вводять у комбінації з антитілом до PD-1 ніволумабом, пембролізумабом та/або підилізумабом пацієнту, який цього потребує. У одному з варіантів здійснення антитіло до PD-L1, що підходить для застосування у комбінації зі сполукою формули (I), являє собою BMS-936559, атезолізумаб або авелумаб. У одному з варіантів здійснення імунomodуючий агент інгібує сигнальний шлях імунної контрольної точки. У ще одному варіанті здійснення сигнальний шлях імунної контрольної точки вибраний з CTLA-4, LAG-3, B7-H3, B7-H4, Tim3, BTLA, KIR, A2aR, CD200 та PD-1. Додаткові антитіла, які можуть застосовуватися у комбінації зі сполукою формули (I) у композиціях та способах, описаних у даному документі, включають антитіла до PD-1 та до PD-L1, розкриті у патентах США № 8,008,449 та 7,943,743, відповідно.

У одному з варіантів здійснення один або більше додаткових терапевтичних агентів являють собою протизапальний агент. У деяких інших варіантах здійснення протизапальний агент являє собою інгібітор фактору некрозу пухлини альфа (TNF- α). У контексті даного документу терміни "TNF-альфа", "TNF- α " та "TNF- α " є взаємозамінними. TNF- α являє собою прозапальний цитокін, який секретується в основному макрофагами, але також і множиною інших типів клітин, включаючи лімфоїдні клітини, тучні клітини, ендотеліальні клітини, кардіоміоцити, жирову тканину, фібробласти та нервову тканину. TNF- α також відомий як індукований ендотоксинам фактор у сироватці крові, кахектин та фактор, що індукує диференціювання. Сімейство фактору некрозу пухлини (TNF) включає TNF-альфа, TNF-бета, ліганд CD40 (CD40L), Fas-ліганд (FasL), TNF-зв'язаний апоптоз-індукуючий ліганд (TRAIL) та LIGHT (гомологічний лімфотоксинам, демонструє індукційну експресію та конкурує з глікопротеїном D HSV у відношенні HVEM, рецептору, що експресується Т-лімфоцитами), які являють собою деякі з найбільш важливих цитокінів, що беруть участь, окрім інших фізіологічних процесів, у системному запаленні, лізисі пухлини, апоптозі та ініціюванні реакції гострої фази.

Згадані вище терапевтичні агенти при використанні у комбінації з описаною у даному документі сполукою(ами) можуть застосовуватися, наприклад, у кількостях, вказаних у довідникових керівництвах, наприклад, у Physicians Desk Reference (Настільному довіднику лікаря), або у кількостях, звичайно відомих кваліфікованому медпрацівнику, тобто спеціалісту у даній галузі техніки. У способах відповідно до даного винаходу такий інший терапевтичний агент(и) може бути введений до, одночасно з або після введення сполуки (сполук) формули (I). Деякі інші терапевтичні агенти можуть бути об'єднані у єдиний препарат або набір, якщо це можливо. Наприклад, таблетки, капсули або рідкі препарати можуть бути об'єднані з іншими таблетками, капсулами або рідкими препаратами у один препарат або схему із встановленою або комбінованою дозою. Інші комбінації можуть бути введені окремо, одночасно або іншим чином.

Комбінована терапія HBV

У окремих варіантах здійснення запропонований спосіб лікування або попередження інфекції HBV у людини, що має інфекцію або має ризик зараження, що включає введення зазначеній людині терапевтично ефективної кількості сполуки, розкритої у даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше (наприклад, одного, двох, трьох, чотирьох, одного або двох, від одного до трьох або

від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних агентів. У одному з варіантів здійснення запропонований спосіб лікування інфекції HBV у людини, що має інфекцію або має ризик зараження, що включає введення зазначеній людині терапевтично ефективної кількості сполуки, розкритої у даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з

5 терапевтично ефективною кількістю одного або більше (наприклад, одного, двох, трьох, чотирьох, одного або двох, від одного до трьох або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних агентів.

У окремих варіантах запропонований спосіб лікування інфекції HBV, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки, розкритої у даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше (наприклад, одного, двох, трьох, чотирьох, одного або двох, від

10 одного до трьох або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних агентів, що підходять для лікування інфекції HBV.

У окремих варіантах здійснення розкрити у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з одним, двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними агентами. У окремих варіантах здійснення розкрити у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з двома додатковими терапевтичними агентами. У інших варіантах здійснення розкрити у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з трьома додатковими терапевтичними агентами. У

20 додаткових варіантах здійснення розкрити у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з чотирма додатковими терапевтичними агентами. Один, два, три, чотири або більше додаткових терапевтичних агентів можуть бути різними терапевтичними агентами, вибраними з одного і того ж класу терапевтичних агентів, та/або вони можуть бути вибрані з різних класів терапевтичних агентів.

25 Призначення комбінованої терапії HBV

У окремих варіантах здійснення, коли розкрити у даному документі сполуку застосовують у комбінації з одним або більше додатковими терапевтичними агентами, як описано вище, компоненти композиції вводять у вигляді схеми одночасного або послідовного введення. При послідовному введенні комбінація може бути введена за два або більше введення.

30 Спільне введення сполуки, розкритої у даному документі, з одним або більше додатковими терапевтичними агентами, як правило, відноситься до одночасного або послідовного введення сполуки, розкритої у даному документі, та одного або більше додаткових терапевтичних агентів, таким чином, що у організмі пацієнта присутні терапевтично ефективні кількості кожного агенту.

Спільне введення включає введення одиничних доз сполук, розкритих у даному документі, до або після введення одиничних доз одного або більше додаткових терапевтичних агентів. Сполука, розкрита у даному документі, може бути введена через декілька секунд, хвилин або годин після введення одного або більше додаткових терапевтичних агентів. Наприклад, у деяких варіантах здійснення спочатку вводять одиничну дозу сполуки, розкритої у даному документі, а потім, через декілька секунд або хвилин, вводять одиничну дозу одного або більше

40 додаткових терапевтичних агентів. Альтернативно, у інших варіантах здійснення спочатку вводять одиничну дозу одного або більше додаткових терапевтичних агентів, а потім вводять одиничну дозу сполуки, описаної у даному документі, через декілька секунд або хвилин. У деяких варіантах здійснення спочатку вводять одиничну дозу сполуки, розкритої у даному документі, а потім, через декілька годин (наприклад, 1-12 годин), вводять одиничну дозу одного або більше додаткових терапевтичних агентів. У інших варіантах здійснення спочатку вводять

45 одиничну дозу одного або більше додаткових терапевтичних агентів, а потім, через декілька годин (наприклад, 1-12 годин), вводять одиничну дозу сполуки, розкритої у даному документі.

У деяких варіантах здійснення сполука, розкрита у даному документі, об'єднана з одним або більше додатковими терапевтичними засобами у одиничній лікарській формі для одночасного

50 введення пацієнту, наприклад, у вигляді твердої лікарської форми для перорального введення.

У окремих варіантах здійснення сполуку формули (I) виготовляють у формі таблетки, яка може необов'язково містити одну або більше інших сполук, придатних для лікування вірусу гепатиту В (HBV). У деяких варіантах здійснення таблетка може містити інший активний інгредієнт для лікування вірусу гепатиту В (HBV).

55 У окремих варіантах здійснення такі таблетки підходять для прийому один раз на добу.

Описані у даному документі сполуки можна використовувати або комбінувати з одним або більше з хіміотерапевтичного агенту, імуномодулятору, імунотерапевтичного агенту, терапевтичного антитіла, терапевтичної вакцини, біспецифічного антитіла та "антитілоподібного" терапевтичного білку (такого як DART®, Duobodies®, Bites®, XmAb®, TandAb®, похідні Fab), кон'югату антитіло-лікарський засіб (ADC), модифікаторів генів або

60

редакторів генів (таких як CRISPR Cas9, нуклеази з цинковими пальцями, хомінг-ендонуклеази, синтетичні нуклеази, TALEN), клітинної терапії, такої як CAR-T (химерний антигенний рецептор Т-клітин) та агент TCR-T (сконструйований Т-клітинний рецептор) або будь-якої їх комбінації.

У зазначених вище варіантах здійснення додатковий терапевтичний агент може являти собою агент проти HBV. Наприклад, додатковий терапевтичний агент може бути вибраний з групи, що складається з комбінованих лікарських засобів для лікування HBV, інших лікарських засобів для лікування вірусу гепатиту В (HBV), інгібіторів 3-діоксигенази (IDO), антисмислового олігонуклеотиду, націленого на вірусну мРНК, модулятору аполіпопротеїну А1, інгібіторів аргінази, інгібіторів В- та Т-лімфоцитарного аттенюатора, інгібітору тирозинкінази Брутона (BTK), антагоніста хемокіну CCR2, інгібіторів CD137, інгібіторів CD160, інгібіторів CD305, агоністу та модулятору CD4, сполук, націлених на HBsAg, сполук, націлених на коровий антиген гепатиту В (HBsAg), інгібіторів ковалентно замкнутої кільцевої ДНК (кзкДНК), інгібіторів циклофіліну, цитокінів, інгібіторів цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого білку 4 (ірі4), інгібітору ДНК-полімерази, модулятору ендонуклеази, епігенетичних модифікаторів, агоністу рецептору фарнезоїду Х, модифікаторів або редакторів генів, інгібіторів HBsAg, інгібіторів секреції або зборки HBsAg, антитіл до HBV, інгібіторів ДНК-полімерази HBV, інгібіторів реплікації HBV, інгібіторів РНКаз HBV, вакцин проти HBV, інгібіторів проникнення вірусу HBV, інгібіторів HBx, модулятора великого білку оболонки гепатиту В, стимулятору великого білку оболонки гепатиту В, модулятору структурного білку гепатиту В, інгібіторів поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg), інгібіторів секреції або зборки поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg), інгібіторів антигену Е вірусу гепатиту В, інгібіторів реплікації вірусу гепатиту В, інгібітору структурного білку вірусу гепатиту В, інгібітору зворотної транскриптази ВІЛ-1, інгібітору гіалуронідази, інгібіторів IAP, агоністу ІЛ-2, агоністу ІЛ-7, агоністу імуноглобуліну, модулятору імуноглобуліну G, імуномодуляторів, індоламіну-2, інгібіторів рибонуклеотидредуктази, агоністу інтерферону, ліганду інтерферону альфа 1, ліганду інтерферону альфа 2, модулятору ліганду інтерферону альфа 5, ліганду інтерферону альфа, модулятору ліганду інтерферону альфа, лігандів рецептору інтерферону альфа, ліганду інтерферону бета, ліганду інтерферону, модулятору рецептору інтерферону, ліганду інтерлейкіну-2, інгібіторів ірі4, інгібіторів лізиндеметилази, інгібіторів гістондеметилази, інгібіторів KDM5, інгібіторів KDM1, інгібіторів члену 1 підсімейства G лектиноподібних рецепторів кілерних клітин, інгібіторів гену 3 активації лімфоцитів, активаторів рецептору лімфотоксину-бета, агентів для генної терапії на основі мікроРНК (мкРНК), модуляторів Axl, модуляторів B7-H3, модуляторів B7-H4, модуляторів CD160, модуляторів CD161, модуляторів CD27, модуляторів CD47, модуляторів CD70, модуляторів GITR, модуляторів HEVEM, модуляторів ICOS, модуляторів Mer, модуляторів NKG2A, модуляторів NKG2D, модуляторів OX40, модуляторів SIRP-альфа, модуляторів TIMIT, модуляторів Tim-4, модуляторів Туго, інгібіторів Na⁺-таурохолат котранспортуючого поліпептиду (NTCP), інгібіторів рецептору природних кілерів 2B4, стимулятору гену NOD2, інгібітору нуклеопротеїнів, модуляторів нуклеопротеїнів, інгібіторів PD-1, інгібіторів PD-L1, ПЕГ-інтерферону лямбда, інгібітору пептидилпролізізомерази, інгібіторів фосфатидилінозитол-3 кінрази (PI3K), білків рекомбінантного скавенджер-рецептору А (SRA), рекомбінантного тимозину альфа-1, стимулятору гену 1, індукованого ретиноевою кислотою, інгібітору зворотної транскриптази, інгібітору рибонуклеази, інгібітору РНК/ДНК-полімерази, коротких інтерферуючих РНК (киРНК), коротких синтетичних шпилькових РНК (кшРНК), інгібітору гену SLC10A1, міметиків SMAC, інгібітору тирозинкінази Src, стимулятору агоністів гену інтерферону (STING), стимуляторів NOD1, інгібітору поверхневого глікопротеїну Т-клітин CD28, модулятору поверхневого глікопротеїну Т-клітин CD8, агоніста тимозину, ліганду тимозину альфа 1, інгібіторів Tim-3, агоністу TLR-3, агоністу TLR-7, агоністу TLR-9, стимулятору гену TLR9, модуляторів toll-подібного рецептору (TLR), інгібітору вірусної рибонуклеотидредуктази, нуклеаз з цинковими пальцями або синтетичних нуклеаз (TALEN), та їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення у даному документі запропонований спосіб лікування вірусу гепатиту В (HBV) у пацієнта, який цього потребує, що включає введення ефективної кількості сполуки, описаної у даному документі, у комбінації з ефективною кількістю одного або більше агентів проти HCV, таких як інгібітор NS5A, інгібітор NS5B, інгібітор NS3 або їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення запропонований спосіб лікування інфекції вірусу гепатиту В (HBV) у людини, яка цього потребує, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки, описаної у даному документі, у комбінації з ефективною кількістю інгібітору NS5A. У деяких варіантах здійснення інгібітор NS5A являє собою ледипасвир або велпатасвир. У деяких варіантах здійснення запропонований спосіб лікування інфекції вірусу гепатиту В (HBV) у людини, яка цього потребує, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки, описаної у даному документі, у комбінації з ефективною кількістю інгібітору NS5B. У деяких

варіантах здійснення інгібітор NS5B являє собою софосбувир або мерицитабін. У деяких варіантах здійснення запропонований спосіб лікування інфекції вірусу гепатиту В (HBV) у людини, яка цього потребує, що включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки, описаної у даному документі, у комбінації з ефективною кількістю інгібітору NS3. У деяких

5 варіантах здійснення інгібітор NS3 являє собою воксилапревир.

У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки, описаної у даному документі, у комбінації з ефективною кількістю як ефективної кількості інгібітору NS5A, так і ефективної кількості інгібітору NS5B. У деяких варіантах здійснення інгібітор NS5A являє собою ледипасвир, а інгібітор NS5B являє собою софосбувир. У деяких варіантах здійснення

10 пацієнту вводять ефективну кількість сполуки, описаної у даному документі, у комбінації з ефективною кількістю комбінованого препарату із встановленою дозою інгібітору NS5A та інгібітору NS5B. У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки, описаної у даному документі, у комбінації з ефективною кількістю комбінованого препарату із встановленою дозою ледипасвиру та софосбувиру.

15 У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки з таблиці 1 у комбінації з ефективною кількістю як ефективної кількості інгібітору NS5A, так і ефективної кількості інгібітору NS5B. У деяких варіантах здійснення інгібітор NS5A являє собою ледипасвир, а інгібітор NS5B являє собою софосбувир. У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки з таблиці 1 у комбінації з ефективною кількістю

20 комбінованого препарату із встановленою дозою інгібітору NS5A та інгібітору NS5B. У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки з таблиці 1 у комбінації з ефективною кількістю комбінованого препарату із встановленою дозою ледипасвиру та софосбувиру (наприклад, 90 мг ледипасвиру/ 400 мг софосбувиру). У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки з таблиці 1 у комбінації з ефективною

25 кількістю Harvoni®. У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки з таблиці 1 у комбінації з ефективною кількістю комбінованого препарату із встановленою дозою велпатасвиру та софосбувиру (наприклад, 100 мг велпатасвиру/400 мг софосбувиру). У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки з таблиці 1 у комбінації з ефективною кількістю Epclusa®.

30 У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки 139 у комбінації з ефективною кількістю як ефективної кількості інгібітору NS5A, так і ефективної кількості інгібітору NS5B. У деяких варіантах здійснення інгібітор NS5A являє собою ледипасвир, а інгібітор NS5B являє собою софосбувир. У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки 139 у комбінації з ефективною кількістю комбінованого препарату із встановленою дозою інгібітору NS5A та інгібітору NS5B. У деяких варіантах здійснення пацієнту

35 вводять ефективну кількість сполуки 139 у комбінації з ефективною кількістю комбінованого препарату із встановленою дозою ледипасвиру та софосбувиру (наприклад, 90 мг ледипасвиру/ 400 мг софосбувиру). У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки 139 у комбінації з ефективною кількістю Harvoni®. У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки 139 у комбінації з ефективною кількістю

40 комбінованого препарату із встановленою дозою велпатасвиру та софосбувиру (наприклад, 100 мг велпатасвиру /400 мг софосбувиру). У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки 139 у комбінації з ефективною кількістю Epclusa®.

У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки, описаної у даному документі, у комбінації з ефективною кількістю як ефективної кількості інгібітору NS5A, так і ефективної кількості інгібітору NS5B, та, необов'язково, інгібітором NS3. У деяких варіантах здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки, описаної у даному документі, у комбінації з ефективною кількістю софосбувиру, велпатасвиру та воксилапревиру (наприклад, 400 мг софосбувиру/100 мг велпатасвиру/100 мг воксилапревиру). У деяких варіантах

50 здійснення пацієнту вводять ефективну кількість сполуки, описаної у даному документі (наприклад, сполуки 139) у комбінації з ефективною кількістю Vosevi™.

У окремих варіантах здійснення сполуку формули (I) виготовляють у формі таблетки, яка може необов'язково містити одну або більше інших сполук, придатних для лікування вірусу гепатиту В (HBV). У окремих варіантах здійснення таблетка може містити ще один активний

55 інгредієнт для лікування вірусу гепатиту В (HBV), такий як інгібітор 3-діоксигенази (IDO), модулятор аполіпопротеїну A1, інгібітори аргінази, інгібітори В- та Т-лімфоцитарного аттенюатору, інгібітори тирозинкінази Брутона (BTK), антагоніст хемокіну CCR2, інгібітори CD137, інгібітори CD160, інгібітори CD305, агоніст та модулятор CD4, сполуки, націлені на HBcAg, сполуки, націлені на коровий антиген гепатиту В (HBcAg), аллостеричні модулятори корового білку, інгібітори ковалентно замкнутої кільцевої ДНК (кзкДНК), інгібітори циклофіліну,

60

інгібітори цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого білку 4 (ірі4), інгібітор ДНК-полімерази, модулятор ендонуклеази, епігенетичні модифікатори, агоніст рецептору фарнезоїду Х, інгібітори HBsAg, інгібітори секреції або зборки HBsAg, інгібітори ДНК-полімерази HBV, інгібітори реплікації HBV, інгібітори РНКаз HBV, інгібітори проникнення вірусу HBV, інгібітори HBx, модулятор великого білку оболонки гепатиту В, стимулятор великого білку оболонки гепатиту В, модулятор структурного білку гепатиту В, інгібітори поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg), інгібітори секреції або зборки поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg), інгібітори антигену Е вірусу гепатиту В, інгібітори реплікації вірусу гепатиту В, інгібітор структурного білку вірусу гепатиту, інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ-1, інгібітор гіалуронідази, інгібітори ІАР, агоніст ІЛ-2, агоніст ІЛ-7, імуномодулятори, інгібітори індоламіну-2, інгібітори рибонуклеотидредуктази, ліганд інтерлейкіну-2, інгібітори ірі4, інгібітори лізиндеметилази, інгібітори гістондеметилази, інгібітори KDM1, інгібітори KDM5, інгібітори члена 1 підсімейства G лектиноподібних рецепторів кілерних клітин, інгібітори гену 3 активації лімфоцитів, активатори рецептору лімфотоксину-бета, модулятори Axl, модулятори B7-H3, модулятори B7-H4, модулятори CD160, модулятори CD161, модулятори CD27, модулятори CD47, модулятори CD70, модулятори GИTR, модулятори HEVEM, модулятори ICOS, модулятори Mer, модулятори NKG2A, модулятори NKG2D, модулятори OX40, модулятори SIRP-альфа, модулятори TIGIT, модулятори Tim-4, модулятори Туго, інгібітори Na⁺-таурохолат котранспортуєчого поліпептиду (NTCP), інгібітори рецептора природніх кілерів 2B4, стимулятор гену NOD2, інгібітор нуклеопротейнів, модулятори нуклеопротейнів, інгібітори PD-1, інгібітори PD-L1, інгібітор пептидилпролізомерази, інгібітори фосфатидилінозитол-3 кінрази (PI3K), стимулятор гену 1, індукованого ретиноєвою кислотою, інгібітор зворотної транскриптази, інгібітор рибонуклеази, інгібітор РНК-ДНК-полімерази, інгібітор гену SLC10A1, міметики SMAC, інгібітор тирозинкінази Src, стимулятор агоністів гену інтерферону (STING), стимулятори NOD1, інгібітор поверхневого глікопротеїну Т-клітин CD28, модулятор поверхневого глікопротеїну Т-клітин CD8, агоніст тимозину, ліганд тимозину альфа 1, інгібітори Tim-3, агоніст TLR-3, агоніст TLR-7, агоніст TLR-9, стимулятор гену TLR9, модулятори Toll-подібного рецептору (TLR), інгібітор вірусної рибонуклеотидредуктази та їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення сполука відповідно до даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з одним, двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними агентами, вибраними з комбінованих лікарських засобів для лікування HBV, вакцин проти HBV, інгібіторів ДНК-полімерази HBV, імуномодуляторів, модуляторів Toll-подібних рецепторів (TLR), лігандів рецепторів інтерферону альфа, інгібіторів гіалуронідази, інгібіторів поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg), інгібіторів цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого білку 4 (ірі4), інгібіторів циклофіліну, інгібіторів проникнення вірусу HBV, антисмислового олігонуклеотиду, націленого на вірусну мРНК, модуляторів ендонуклеаз за допомогою коротких інтерферуючих РНК (кіРНК) та днРНКі, інгібіторів рибонуклеотидредуктази, інгібіторів антигену Е HBV, інгібіторів ковалентно замкнутої кільцевої ДНК (кзкДНК), агоністів рецептору фарнезоїду Х, антитіл до HBV, антагоністів хемокіну CCR2, агоністів тимозину, цитокінів, модуляторів нуклеопротейнів, стимуляторів гену 1, індукованого ретиноєвою кислотою, стимуляторів NOD2, інгібіторів фосфатидилінозитол-3-кінрази (PI3K), інгібіторів шляху індоламін-2,3-діоксигенази (IDO), інгібіторів PD-1, інгібіторів PD-L1, рекомбінантного тимозину альфа-1, інгібіторів тирозинкінази Брутона (BTK), інгібіторів KDM, інгібіторів реплікації HBV, інгібіторів аргінази та інших препаратів проти HBV.

Комбіновані лікарські засоби для лікування HBV

Приклади комбінованих лікарських засобів для лікування HBV включають TRUVADA® (тенофовіру дизопроксилу фумарат та емтрицитабін); ABX-203, ламівудин та ПЕГ-IFN-альфа; ABX-203 адефовір та ПЕГ-IFN-альфа; та INO-1800 (INO-9112 та RG7944).

Інші лікарські засоби для лікування HBV

Приклади інших лікарських засобів для лікування HBV включають альфа-гідрокситрополони, амдоксовір, нуклеозиди бета-гідроксицитозина, AL-034, CCC-0975, елвудитабін, езетиміб, циклоспорин А, гентіопікрин (гентіопікротид), JNJ-56136379, нітазоксанид, біринапант, NJK14047, NOV-205 (моліксан, BAM-205), оліготид, мівотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ka Shu Ning, аллоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеанолову кислоту, HepB-nRNA, сTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пікротид, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, відновлений глутатіон, RO-6864018, RG-7834, UB-551 та ZH-2N, та сполуки, розкриті у US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1

(Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) та US2015031687A (Roche).

Вакцини проти HBV

Вакцини проти HBV включають як профілактичні, так і терапевтичні вакцини. Приклади профілактичних вакцин проти HBV включають Vaxelis, Hexaxim, HepHisav, Mosquirix, вакцину DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), вакцину DTwP-Hepb-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, профілактичну вакцину проти гепатиту В (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, ENGERIX B®, рекомбінантну вакцину проти гепатиту В (внутрішньом'язова, Kangtai Biological Products), рекомбінантну вакцину проти гепатиту В (дріжджі *Hansenula polymorpha*, внутрішньом'язова, Hualan Biological Engineering), вакцину на основі рекомбінантного поверхневого антигену гепатиту, Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, вакцину DTP-Hib-HBV, вакцину DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivax HB, GerVax, вакцину DTwP-Hep B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, вакцину rhHBsAG, пентавалентну вакцину HBI, LBVD, Infanrix HeXa та вакцину DTaP-rHB-Hib.

Приклади терапевтичних вакцин проти HBV включають комплекс HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (внутрішньовенна), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, пептидну вакцину (епсилон-PA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, вакцину im/TriGrid/антиген, вакцину з ад'ювантом Mega-CD40L, HepB-v, RG7944 (INO-1800), терапевтичну вакцину на основі рекомбінантних VLP (проти інфекції HBV, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050 та Lm HBV.

Інгібітори ДНК-полімерази HBV

Приклади інгібіторів ДНК-полімерази HBV включають адефовир (HEPSERA®), емтрицитабін (EMTRIVA®), тенофовиру дизопроксилу фумарат (VIREAD®), тенофовиру алафенамід, тенофовир, тенофовир дизопроксил, тенофовиру алафенамиду фумарат, тенофовиру алафенамиду геміфумарат, тенофовиру дипівоксил, тенофовиру дипівоксилу фумарат, тенофовиру октадецилоксиетиловий ефір, CMX-157, безифовир, ентекавир (BARACLUDE®), ентекавиру малеат, телбівудин (TYZEKA®), прадефовир, клевудин, рибавірин, ламівудин (EPIVIR-HBV®), фосфазид, фамцикловір, фузолин, метакавир, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовиру дизопроксилу аспартат, тенофовиру дизопроксилу оротат та HS-10234.

Імуномодулятори

Приклади імуномодуляторів включають ринтатолімод, імідолу гідрохлорид, інгарон, дермавир, плаквеніл (гідроксихлорохін), пролейкін, гідроксисечовину, мікофенолату мофетил (MPA) та його складноефірну похідну мікофенолату мофетил (MMF), WF-10, рибавірин, IL-12, INO-9112, полімер поліетиленімін (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765, AIC-649 та IR-103.

Модулятори Toll-подібних рецепторів (TLR)

Модулятори TLR включають модулятори TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 та TLR13. Приклади модуляторів TLR3 включають ринтатолімод, полі-ICLC, RIBOXXON®, Ароххім, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475, GS-9688 та ND-1.1.

Приклади модуляторів TLR7 включають GS-9620, GSK-2245035, іміквімод, резиквімод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, RG-7854 та сполуки, розкриті у US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) та US20090047249 (Gilead Sciences).

Приклади модуляторів TLR8 включають мотолімод, резиквімод, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463 та сполуки, розкриті у US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) та US20130251673 (Novira Therapeutics).

Приклади модуляторів TLR9 включають BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолімод, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефтолімод (MGN-1703), літенімод та CYT-003-QbG10.

Ліганди рецепторів інтерферону альфа

Приклади лігандів рецептору інтерферону альфа включають інтерферон альфа-2b (INTRON A®), пегільований інтерферон альфа-2a (PEGASYS®), Пегільований інтерферон альфа-1b, інтерферон альфа 1b (HAPGEN®), Veldona, Infracure, Roferon-A, Y-подібний ПЕГ-інтерферон альфа-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Algeron, Alfaron, Ingaron (інтерферон гамма), rSIFN-co (сполука рекомбінантного інтерферону), Y-подібний ПЕГ-інтерферон альфа-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, пегінтерферон альфа-2b (PEG-INTRON®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (інферон), MULTIFERON®, інтерферон альфа-n1 (HUMOFERON®), інтерферон бета-1a (AVONEX®), Shaferon, інтерферон альфа-2b (Аххо), Alfaferone, інтерферон альфа-2b (BioGeneric Pharma), інтерферон-альфа 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B PDferon-B, інтерферон альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), інтерферон альфа 2b, Kalferon, Pegnano, Feronsure, PegiHep, інтерферон альфа 2b (Zydus-Cadila), інтерферон альфа 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, інтерферон альфа-2b (Amega), інтерферон альфа-2b (Virchow), ропегінтерферон альфа-2b, rHSA-IFN альфа-2a (злитий білок рекомбінантного людського сироваткового альбуміну та інтерферону альфа 2a), rHSA-IFN альфа 2b, рекомбінантний людський інтерферон альфа-(1b, 2a, 2b), пегінтерферон альфа-2b (Amega), пегінтерферон альфа-2a, Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, інтерферон альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN альфа-2b, SFR-9216 та Interapo (Interapa).

Інгібітори гіалуронідази

Приклади інгібіторів гіалуронідази включають астодример.

Інгібітори поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg)

Приклади інгібіторів HBsAg включають HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 та REP-006 та REP-9AC'.

Приклади інгібіторів секреції HBsAg включають BM601.

Інгібітори цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого білку 4 (ірі4)

Приклади інгібіторів цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого білку 4 (ірі4) включають AGEN-2041, AGEN-1884, іпіліумаб, белатацепт, PSI-001, PRS-010, моноклональні антитіла Probody, тремеліумаб та JHL-1155.

Інгібітори циклофіліну

Приклади інгібіторів циклофіліну включають CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175 та сполуки, розкриті у US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences) та US20130344029 (Gilead Sciences).

Інгібітори проникнення вірусу HBV

Приклади інгібіторів проникнення вірусу HBV включають Myrcludex B.

Антисмисловий олігонуклеотид, націлений на вірусну мРНК

Приклади антисмислового олігонуклеотиду, націленого на вірусну мРНК, включають ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, RG-6004.

Короткі інтерферуючі РНК (кіРНК) та днРНКі.

Приклади кіРНК включають TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA та ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

Приклади ДНК-направленої РНК інтерференції (днРНКі) включають BB-HB-331.

Модулятори ендонуклеаз

Приклади модуляторів ендонуклеаз включають PGN-514.

Інгібітори рибонуклеотидредуктази

Приклади інгібіторів рибонуклеотидредуктази включають тримідокс.

Інгібітори антигену Е HBV

Приклади інгібіторів антигену Е HBV включають вогонін.

Інгібітори ковалентно замкнутої кільцевої ДНК (кзкДНК)

Приклади інгібіторів кзкДНК включають BSBI-25 та CHR-101.

Агоніст рецептору фарнезоїду X

Прикладом агоністу рецептору фарнезоїду X є EYP-001.

Антитіла до HBV

Приклади антитіл до HBV, націлених на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, включають GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN та терапію повністю людськими моноклональними антитілами (проти інфекції вірусу гепатиту В, Humabs BioMed). Приклади антитіл до HBV, включаючи моноклональні антитіла та поліклональні антитіла, включають Zuteetra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (гіперімунне проти гепатиту В), Omri-Hep-B, Nabi-HB,

Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, імуноглобулін до гепатиту В (внутрішньовенний, pH4, проти інфекції HBV, Shanghai RAAS Blood Products) та Fovepta (BT-088). Повністю людські моноклональні антитіла, такі як HBC-34.

Антагоністи хемокінів CCR2

5 Приклади антагоністів хемокіну CCR2 включають пропагерманій.

Агоністи тимозину

Приклади агоністів тимозину включають тимальфазин, рекомбінантний тимозин альфа 1 (GeneScience).

Цитокіни

10 Приклади цитокінів включають рекомбінантний IL-7, CYT-107, інтерлейкін-2 (IL-2, Immunex), рекомбінантний людський інтерлейкін-2 (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24 та целмолейкін.

Модулятори нуклеопротейнів

15 Модулятори нуклеопротейнів можуть являти собою інгібітори корових або капсидних білків HBV. Приклади модуляторів нуклеопротейнів включають AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, морфотіадину мезилат, JNJ-379, RG-7907, ABI-H0731, ABI-H2158 та DVR-23.

20 Приклади інгібіторів капсиду включають сполуки, розкриті у US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche).

Стимулятори гену 1, індукваного ретиноєвою кислотою

Приклади стимуляторів гену 1, індукваного ретиноєвою кислотою, включають SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 та ORI-7170, RGT-100.

Стимулятори NOD2

30 Приклади стимуляторів NOD2 включають SB-9200.

Інгібітори фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K)

35 Приклади інгібіторів PI3K включають іделалісіб, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, бупарлісіб, CDZ-173, CLR-457, пиктилізіб, нератиніб, ригосертиб, ригосертиб натрію, EN-3342, TGR-1202, альпелісіб, дувелісіб, IPI-549, UCB-5857, тазелісіб, XL-765, гедатолісіб, ME-401, VS-5584, копанлісіб, оротат CAI, перифозин, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулісіб, GSK-2269557, GSK -2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, піларалісіб, BAY-1082439, пуквітинібу мезилат, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV- 1729, сонолісіб, LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, теналісіб, воксталісіб та CLR-1401.

Інгібітори шляху індоламін-2,3-діоксигенази (IDO)

40 Приклади інгібіторів IDO включають епакадостат (INCB24360), резміностат (4SC-201), індоксимод, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218 та сполуки, розкриті у US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) та WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).

Інгібітори PD-1

45 Приклади інгібіторів PD-1 включають ніволумаб, пембролізумаб, підилізумаб, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110 та mDX-400.

Інгібітори PD-L1

50 Приклади інгібіторів PD-L1 включають атезолізумаб, авелумаб, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, дурвалумаб, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, CX-072 та BMS-936559.

У конкретному варіанті здійснення сполуку, розкриту у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації зі сполуками, такими як розкриті у WO2018026971, US20180044329, US20180044305, US20180044304, US20180044303, US20180044350, US20180057455, US20180057486, US20180045142, WO20180044963, WO2018044783, WO2018009505, WO20180044329, WO2017066227, WO2017087777, US20170145025, WO2017079669, WO2017070089, US2017107216, WO2017222976, US20170262253, WO2017205464, US20170320875, WO2017192961, WO20171112730, US20170174679, WO2017106634, WO2017202744, WO2017202275, WO2017202273, WO2017202274, WO2017202276, WO2017180769, WO2017118762, WO2016041511,

WO2016039749, WO2016142835, WO2016142852, WO2016142886, WO2016142894 та WO2016142833.

Рекомбінантний тимозин альфа-1

Приклади рекомбінантного тимозину альфа-1 включають NL-004 та Пегільований тимозин альфа-1.

Інгібітори тирозинкінази Брутона (BTK)

Приклади інгібіторів BTK включають ABBV-105, акалабрутиніб (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, дазатиніб, ібрутиніб, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, спебрутиніб, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025 та сполуки, розкриті у US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) та US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Інгібітори KDM

Приклади інгібіторів KDM5 включають сполуки, розкриті у WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) та US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel).

Приклади інгібіторів KDM1 включають сполуки, описані у US9186337B2 (Oryzon Genomics) та GSK-2879552, RG-6016, ORY-2001.

Інгібітори реплікації HBV

Приклади інгібіторів реплікації вірусу гепатиту В включають ізотіафлудин, IQP-HBV, RM-5038 та Xingantie.

Інгібітори аргінази

Приклади інгібіторів аргінази включають CB-1158, C-201 та резмінонат.

Генна терапія та клітинна терапія

Генна терапія раку та клітинна терапія, включаючи генетичну модифікацію для сайленсингу гену; генетичні підходи до безпосереднього знищення ракових клітин; інфузію імунних клітин, призначених для заміни більшої частини власної імунної системи пацієнта для посилення імунної відповіді на інфіковані клітини, або активації власної імунної системи пацієнта для знищення інфікованих клітин або пошуку та знищення інфікованих клітин; генетичні підходи до модифікації клітинної активності для подальшої зміни ендогенної імунологічної реактивності проти інфекції.

Редактори генів

Система редагування геному вибрана з групи, що складається з системи CRISPR/Cas9, системи нуклеаз з цинковими пальцями, системи TALEN, системи хомінг-ендонуклеаз та системи мегануклеаз; наприклад, елімінація кзкДНК шляхом направлено розщеплення та зміну одного або більше вірусних генів вірусу гепатиту В (HBV). Зміна (наприклад, нокаут та/або нокдаун) гену PreC, C, X, PreS1, PreS2, S, P або SP відноситься до (1) зниження або усунення експресії гену PreC, C, X, PreS1, PreS2, S, P або SP, (2) втручання у функцію білку Prescore, Core, X-білку, довгого поверхневого білку, середнього поверхневого білку, S-білку (також відомого як антиген HBs та HBsAg), білку полімерази та/або сплайсованого білку гепатиту В (HBe, HBc, HBx, PreS1, PreS2, S, Pol та/або HBSP, або (3) зниження або усунення внутрішньоклітинних, сироваткових та/або внутрішньопаренхіматозних рівнів білків HBe, HBc, HBx, LHBs, MHBs, SHBs, Pol та/або HBSP. Нокдаун одного або більше з генів PreC, C, X, PreS1, PreS2, S, P та/або SP здійснюється шляхом націлювання на ген(и) всередині кзкДНК HBV та/або інтегрованої ДНК HBV.

CAR-T клітинна терапія

Популяція імунних ефektorних клітин, сконструйована для експресії химерного антигенного рецептору (CAR), де CAR містить домен, що зв'язує антиген HBV. Імунна ефektorна клітина являє собою Т-клітину або НК-клітину. У деяких варіантах здійснення Т-клітина являє собою CD4+ Т-клітину, CD8+ Т-клітину або їх комбінацію. Клітини можуть бути аутологічними або аллогенними.

TCR-T-клітинна терапія

Т-клітини, що експресують HBV-специфічні Т-клітинні рецептори. TCR-T-клітини сконструйовані для націлювання на пептиди, що походять з HBV, що присутні на поверхні інфікованих вірусом клітин.

Т-клітини, які експресують TCR, специфічний до поверхневого антигену HBV (HBsAg).

Терапія TCR-T, направлена на лікування HBV, наприклад, LTCR-H2-1.

Комбінована терапія HBV

У конкретному варіанті здійснення сполуку, розкрити у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними агентами, вибраними з групи, що складається з адефовиру (HEPSERA®), тенофовиру дизопроксилу фумарату (VIREAD®), тенофовиру алафенаміду, тенофовиру, тенофовиру дизопроксилу, тенофовиру алафенаміду фумарату, тенофовиру алафенаміду геміфумарату, ентекавиру (BARACLUDE®), телбівудину (TYZEKA®) або ламівудину (EPIVIR-HBV®). У конкретному варіанті здійснення сполуку, розкрити у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з адефовиру (HEPSERA®), тенофовиру дизопроксилу фумарату (VIREAD®), тенофовиру алафенаміду, тенофовиру, тенофовиру дизопроксилу, тенофовиру алафенаміду фумарату, тенофовиру алафенаміду геміфумарату, ентекавиру (BARACLUDE®), телбівудину (TYZEKA®) або ламівудину (EPIVIR-HBV®). У одному з варіантів здійснення запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, розкрити у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з одним або більше (наприклад, одним, двома, трьома, чотирма, одним або двома, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додатковими терапевтичними агентами та фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або допоміжною речовиною.

Комбінована терапія інгібіторами ДНК-полімерази HBV

У конкретному варіанті здійснення розкрити у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з інгібітором ДНК-полімерази HBV. У ще одному конкретному варіанті здійснення сполуку, розкрити у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з інгібітором ДНК-полімерази HBV та щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з: імуномодуляторів, модуляторів TLR, лігандів рецептора інтерферону альфа, інгібіторів гіалуронідази, рекомбінантного IL-7, інгібіторів HBsAg, інгібіторів секреції або зборки HBsAg, сполук, націлених на HBsAg, інгібіторів циклофіліна, вакцин HBV, інгібіторів проникнення вірусу HBV, інгібіторів NTCP, антисмислового олігонуклеотиду, націленого на вірусну мРНК, кіРНК, агентів для генної терапії на основі мкРНК, модуляторів ендонуклеази, інгібіторів рибонуклеотидредуктази, інгібіторів антигену Е вірусу гепатиту В, рекомбінантних білків SRA, інгібіторів кінази src, інгібіторів HBx, інгібіторів кзкДНК, ксшРНК, антитіл до HBV, включаючи антитіла до HBV, націлені на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, та біспецифічні антитіла та "антитілоподібні" терапевтичні білки (такі як DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, похідні Fab або TCR-подібні антитіла), антагоністи хемокіну CCR2, агоністи тимозину, цитокіни, модулятори нуклеопротейнів (модулятори корових або капсидних білків HBV), стимуляторів гену 1, індукованого ретиноєвою кислотою, стимуляторів RIG-I подібних рецепторів, стимуляторів NOD2, стимуляторів NOD1, інгібіторів аргінази, агоністів STING, інгібіторів PI3K, активаторів рецептору лімфотоксину бета, інгібіторів рецептору природних кілерів 2B4, інгібіторів гену 3 активації лімфоцитів, інгібіторів CD160, інгібіторів цитотоксичного Т-лімфоцит-асоційованого білку 4 (ірі4), інгібіторів CD137, інгібіторів члену 1 підсімейства G лектиноподібних рецепторів кілерних клітин, інгібіторів TIM-3, інгібіторів В- та Т-лімфоцитарного аттенюатору, інгібіторів CD305, інгібіторів PD-1, інгібіторів PD-L1, ПЕГ-інтерферону лямбда, рекомбінантного тимозину альфа-1, інгібіторів BTK, модуляторів TIGIT, модуляторів CD47, модуляторів SIRP-альфа, модуляторів ICOS, модуляторів CD27, модуляторів CD70, модуляторів OX40, епігенетичних модифікаторів, модуляторів NKG2D, модуляторів Tim-4, модуляторів B7-H4, модуляторів B7-H3, модуляторів NKG2A, модуляторів GITR, модуляторів CD160, модуляторів HEVEM, модуляторів CD161, модуляторів Axl, модуляторів Mer, модуляторів Tyro, модифікаторів або редакторів генів, таких як CRISPR (включаючи CRISPR Cas9), нуклеази з цинковими пальцями або синтетичні нуклеази (TALEN), інгібіторів IAP, міметиків SMAC, інгібіторів KDM5, інгібіторів IDO та інгібіторів реплікації вірусу гепатиту В.

У ще одному конкретному варіанті здійснення сполуку, розкрити у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з інгібітором ДНК-полімерази HBV, одним або двома додатковими терапевтичними агентами, вибраними з групи, що складається з імуномодуляторів, модуляторів TLR, інгібіторів HBsAg, інгібіторів секреції або зборки HBsAg, терапевтичних вакцин проти HBV, антитіл до HBV, включаючи антитіла до HBV, націлені на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, та біспецифічні антитіла та "антитілоподібні" терапевтичні білки (такі як DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, похідні Fab або TCR-подібні антитіла), інгібіторів циклофіліну, стимуляторів гену 1, індукованого ретиноєвою кислотою, стимуляторів RIG-I-подібних рецепторів, інгібіторів PD-1, інгібіторів PD-L1, інгібіторів аргінази, інгібіторів PI3K, інгібіторів IDO та стимуляторів NOD2, та одним або двома додатковими терапевтичними агентами, вибраними з групи, що складається з інгібіторів

проникнення вірусу HBV, інгібіторів NTCP, інгібіторів HBx, інгібіторів кзкДНК, антитіл до HBV, націлених на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, кіРНК, агентів для генної терапії на основі мкРНК, ксшРНК, інгібіторів KDM5 та модуляторів нуклеопротейнів (модулятори корових або капсидних білків HBV).

У ще одному конкретному варіанті здійснення сполуку, розкриту у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з інгібітором ДНК-полімерази HBV та щонайменше другим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з імунomodulatorів, модуляторів TLR, інгібіторів HBsAg, терапевтичних вакцин проти HBV, антитіл до HBV, включаючи антитіла до HBV, націлені на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, та біспецифічні антитіла та "антитілоподібні" терапевтичні білки (такі як DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, похідні Fab або TCR-подібні антитіла), інгібіторів циклофіліну, стимуляторів гену 1, індукованого ретиноєвою кислотою, стимуляторів RIG-I-подібних рецепторів, інгібіторів PD-1, інгібіторів PD-L1, інгібіторів аргінази, інгібіторів PI3K, інгібіторів IDO та стимуляторів NOD2.

У ще одному конкретному варіанті здійснення сполуку, розкриту у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з інгібітором ДНК-полімерази HBV та щонайменше другим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з: інгібіторів проникнення вірусу HBV, інгібіторів NTCP, інгібіторів HBx, інгібіторів кзкДНК, антитіл HBV, націлених на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, кіРНК, агентів для генної терапії на основі мкРНК, ксшРНК, інгібіторів KDM5 та модуляторів нуклеопротейнів (інгібітори корових або капсидних білків HBV).

Комбінована лікарська терапія HBV

У конкретному варіанті здійснення сполуку, розкриту у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з адефовиру (HEPSERA®), тенофовиру дизопроксилу фумарату (VIREAD®), тенофовиру алафенаміду, тенофовиру, тенофовиру дизопроксилу, тенофовиру алафенаміду фумарату, тенофовиру алафенаміду геміфумарату, ентекавиру (BARACLUDE®), телбівудину (TYZEKA®) або ламівудину (EPIVIR-HBV®), та щонайменше другим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з: імунomodulatorів, модуляторів TLR, лігандів рецептору інтерферону альфа, інгібіторів гіалуронідази, рекомбінантного IL-7, інгібіторів HBsAg, інгібіторів секреції або зборки HBsAg, сполук, націлених на HBsAg, інгібіторів циклофіліну, вакцин HBV, інгібіторів проникнення вірусу HBV, інгібіторів NTCP, антисмислового олігонуклеотиду, націленого на вірусну мРНК, кіРНК, агентів для генної терапії на основі мкРНК, модуляторів ендонуклеази, інгібіторів рибонуклеотидредуктази, інгібіторів антигену Е вірусу гепатиту В, рекомбінантних білків SRA, інгібіторів кінази src, інгібіторів HBx, інгібіторів кзкДНК, ксшРНК, антитіл до HBV, включаючи антитіла до HBV, націлені на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, та біспецифічні антитіла та "антитілоподібні" терапевтичні білки (такі як DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, похідні Fab або TCR-подібні антитіла), антагоністи хемокіну CCR2, агоністи тимозину, цитокіни, модулятори нуклеопротейнів (модулятори корових або капсидних білків HBV), стимуляторів гену 1, індукованого ретиноєвою кислотою, стимуляторів RIG-I подібних рецепторів, стимуляторів NOD2, стимуляторів NOD1, інгібіторів IDO, рекомбінантного тимозину альфа-1, інгібіторів аргінази, агоністів STING, інгібіторів PI3K, активаторів рецептору лімфотоксину бета, інгібіторів рецептору природних кілерів 2B4, інгібіторів гену 3 активації лімфоцитів, інгібіторів CD160, інгібіторів ірі4, інгібіторів CD137, інгібіторів члену 1 підсімейства G лектиноподібних рецепторів кілерних клітин, інгібіторів TIM-3, інгібіторів В- та Т-лімфоцитарного аттенюатору, епігенетичних модифікаторів, інгібіторів CD305, інгібіторів PD-1, інгібіторів PD-L1, ПЕГ-інтерферону лямбда, інгібіторів BTK, модуляторів TIGIT, модуляторів CD47, модуляторів SIRP-альфа, модуляторів ICOS, модуляторів CD27, модуляторів CD70, модуляторів OX40, модуляторів NKG2D, модуляторів Tim-4, модуляторів B7-H4, модуляторів B7-H3, модуляторів NKG2A, модуляторів GITR, модуляторів CD160, модуляторів HEVEM, модуляторів CD161, модуляторів Axl, модуляторів Mer, модуляторів Туго, модифікаторів або редакторів генів, таких як CRISPR (включаючи CRISPR Cas9), нуклеази з цинковими пальцями або синтетичні нуклеази (TALEN), інгібіторів IAP, міметиків SMAC, інгібіторів KDM5 та інгібіторів реплікації вірусу гепатиту В.

У конкретному варіанті здійснення сполуку, розкриту у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з адефовиру (HEPSERA®), тенофовиру дизопроксилу фумарату (VIREAD®), тенофовиру алафенаміду, тенофовиру, тенофовиру дизопроксилу, тенофовиру алафенаміду фумарату, тенофовиру алафенаміду геміфумарату, ентекавиру (BARACLUDE®), телбівудину (TYZEKA®) або ламівудину (EPIVIR-HBV®), та

щонайменше другим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з пегінтерферону альфа-2b (PEG-INTRON®), MULTIFERON®, інтерферону альфа 1b (HAPGEN®), інтерферону альфа-2b (INTRON A®), пегільованого інтерферону альфа-2a (PEGASYS®), інтерферону альфа-n1 (HUMOFERON®), рибавіріну, інтерферону бета-1a (AVONEX®), Bioferon, Ingaron, Inmutag (Inferon), Algeron, Roferon-A, Oligotide, Zutectra, Shaferon, інтерферону альфа-2b (AXXO), Alfaferone, інтерферону альфа-2b (BioGeneric Pharma), інтерферону-альфа 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermax Alpha, Realdiron, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, інтерферону альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), інтерферону альфа 2b, Kalferon, Pegnano, Feronure, PegiHep, інтерферону альфа 2b (Zydus-Cadila), Optipreg A, Realfa 2B, Reliferon, інтерферону альфа-2b (Amega), інтерферону альфа-2b (Virchow), пегінтерферону альфа-2b (Amega), Reaferon-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, інтерферону альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, MOR-22, інтерлейкіну-2 (IL-2, Immunex), рекомбінантного людського інтерлейкіну-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Alloferon та целмолейкіну.

У конкретному варіанті здійснення сполуку, розкриту у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з адефовіру (HEPSERA®), тенофовіру дизопроксилу фумарату (VIREAD®), тенофовіру алафенаміду, тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу, тенофовіру алафенаміду фумарату, тенофовіру алафенаміду геміфумарату, ентекавіру (BARACLUDE®), телбівудину (TYZEKA®) або ламівудину (EPIVIR-HBV®), та щонайменше другим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з імуномодуляторів, модуляторів TLR, інгібіторів HBsAg, інгібіторів секреції або зборки HBsAg, терапевтичних вакцин проти HBV, антитіл до HBV, включаючи антитіла до HBV, націлені на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, та біспецифічні антитіла та "антитілоподібні" терапевтичні білки (такі як DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, похідні Fab або TCR-подібні антитіла), інгібіторів циклофіліну, стимуляторів гену 1, індукваного ретиноевою кислотою, стимуляторів RIG-I-подібних рецепторів, інгібіторів аргінази, інгібіторів PI3K, інгібіторів PD-1, інгібіторів PD-L1, інгібіторів IDO та стимуляторів NOD2.

У конкретному варіанті здійснення сполуку, розкриту у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з адефовіру (HEPSERA®), тенофовіру дизопроксилу фумарату (VIREAD®), тенофовіру алафенаміду, тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу, тенофовіру алафенаміду фумарату, тенофовіру алафенаміду геміфумарату, ентекавіру (BARACLUDE®), телбівудину (TYZEKA®) або ламівудину (EPIVIR-HBV®), та щонайменше другим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з інгібіторів проникнення вірусу HBV, інгібіторів NTCP, інгібіторів HBx, інгібіторів кзкДНК, антитіл до HBV, націлених на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, кіРНК, агентів для генної терапії на основі мкРНК, ксшРНК, інгібіторів KDM5 та модуляторів нуклеопротейнів (модулятори корових або капсидних білків HBV).

У конкретному варіанті здійснення сполуку, розкриту у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з адефовіру (HEPSERA®), тенофовіру дизопроксилу фумарату (VIREAD®), тенофовіру алафенаміду, тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу, тенофовіру алафенаміду фумарату, тенофовіру алафенаміду геміфумарату, ентекавіру (BARACLUDE®), телбівудину (TYZEKA®) або ламівудину (EPIVIR-HBV®); одним, двома або трьома додатковими терапевтичними агентами, вибраними з групи, що складається з імуномодуляторів, модуляторів TLR, інгібіторів HBsAg, інгібіторів секреції або зборки HBsAg, терапевтичних вакцин проти HBV, антитіл до HBV, включаючи антитіла до HBV, націлені на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, та біспецифічні антитіла та "антитілоподібні" терапевтичні білки (такі як DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, похідні Fab або TCR-подібні антитіла), інгібіторів циклофіліну, стимуляторів гену 1, індукваного ретиноевою кислотою, стимуляторів RIG-I-подібних рецепторів, інгібіторів PD-1, інгібіторів PD-L1, інгібіторів аргінази, інгібіторів PI3K, інгібіторів IDO та стимуляторів NOD2, та одним або двома додатковими терапевтичними агентами, вибраними з групи, що складається з інгібіторів проникнення вірусу HBV, інгібіторів NTCP, інгібіторів HBx, інгібіторів кзкДНК, антитіл до HBV, націлених на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, кіРНК, агентів для генної терапії на основі мкРНК, ксшРНК, інгібіторів KDM5 та модуляторів нуклеопротейнів (модулятори корових або капсидних білків HBV).

У ще одному конкретному варіанті здійснення сполуку, розкриту у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з адефовиру (HEPSERA®), тенофовиру дизопроксилу фумарату (VIREAD®), тенофовиру алафенаміду, тенофовиру, тенофовиру дизопроксилу, тенофовиру алафенаміду фумарату, тенофовиру алафенаміду геміфумарату, ентекавиру (BARACLUDE®), телбівудину (TYZEKA®) або ламівудину (EPIVIR-HBV®); одним або двома додатковими терапевтичними агентами, вибраними з групи, що складається з імуномодуляторів, модуляторів TLR, інгібіторів HBsAg, інгібіторів секреції або зборки HBsAg, терапевтичних вакцин проти HBV, антитіл до HBV, включаючи антитіла до HBV, націлені на поверхневі антигени вірусу гепатита В, та біспецифічні антитіла та "антитілоподібні" терапевтичні білки (такі як DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, похідні Fab або TCR-подібні антитіла), інгібіторів циклофіліну, стимуляторів гену 1, індукваного ретиноевою кислотою, стимуляторів RIG-I-подібних рецепторів, інгібіторів PD-1, інгібіторів PD-L1, інгібіторів аргінази, інгібіторів PI3K, інгібіторів IDO та стимуляторів NOD2; та одним або двома додатковими терапевтичними агентами, вибраними з групи, що складається з інгібіторів проникнення вірусу HBV, інгібіторів NTCP, інгібіторів HBx, інгібіторів кзкДНК, антитіл до HBV, націлених на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, кіРНК, агентів для генної терапії на основі мкРНК, кшРНК, інгібіторів KDM5 та модуляторів нуклеопротейнів (модулятори корових або капсидних білків HBV).

У ще одному конкретному варіанті здійснення сполуку, розкриту у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з першим додатковим терапевтичним агентом, вибраним з групи, що складається з адефовиру (HEPSERA®), тенофовиру дизопроксилу фумарату (VIREAD®), тенофовиру алафенаміду, тенофовиру, тенофовиру дизопроксилу, тенофовиру алафенаміду фумарату, тенофовиру алафенаміду геміфумарату, ентекавиру (BARACLUDE®), телбівудину (TYZEKA®) або ламівудину (EPIVIR-HBV®); та одним, двома або трьома додатковими терапевтичними агентами, вибраними з групи, що складається з імуномодуляторів, модуляторів TLR7, модуляторів TLR8, інгібіторів HBsAg, інгібіторів секреції або зборки HBsAg, терапевтичних вакцин проти HBV, антитіл до HBV, включаючи антитіла до HBV, націлені на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, та біспецифічні антитіла та "антитілоподібні" терапевтичні білки (такі як DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, похідні Fab або TCR-подібні антитіла), інгібіторів циклофіліну, стимуляторів гену 1, індукваного ретиноевою кислотою, стимуляторів RIG-I-подібних рецепторів, інгібіторів PD-1, інгібіторів PD-L1, інгібіторів аргінази, інгібіторів PI3K, інгібіторів IDO, стимуляторів NOD2, інгібіторів проникнення вірусу HBV, інгібіторів NTCP, інгібіторів HBx, інгібіторів кзкДНК, кіРНК, агентів для генної терапії на основі мкРНК, кшРНК, інгібіторів KDM5 та модуляторів нуклеопротейнів (модулятори корових або капсидних білків HBV).

У конкретному варіанті здійснення сполуку, розкриту у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації зі сполуками, такими як сполуки, розкриті у публікації заявки на патент США № 2010/0143301 (Gilead Sciences), публікації заявки на патент США № 2011/0098248 (Gilead Sciences), публікації заявки на патент США № 2009/0047249 (Gilead Sciences), публікації заявки на патент США № 8722054 (Gilead Sciences), публікації заявки на патент США № 2014/0045849 (Janssen), публікації заявки на патент США № 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), публікації заявки на патент США № 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), публікації заявки на патент США № 2008/0234251 (Array Biopharma), публікації заявки на патент США № 2008/0306050 (Array Biopharma), публікації заявки на патент США № 2010/0029585 (Ventirx Pharma), публікації заявки на патент США № 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), публікації заявки на патент США № 2012/0082658 (Ventirx Pharma), публікації заявки на патент США № 2012/0219615 (Ventirx Pharma), публікації заявки на патент США № 2014/0066432 (Ventirx Pharma), публікації заявки на патент США № 2014/0088085 (Ventirx Pharma), публікації заявки на патент США № 2014/0275167 (Novira Therapeutics), публікації заявки на патент США № 2013/0251673 (Novira Therapeutics), патенті США № 8513184 (Gilead Sciences), публікації заявки на патент США № 2014/0030221 (Gilead Sciences), публікації заявки на патент США № 2013/0344030 (Gilead Sciences), публікації заявки на патент США № 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), публікації заявки на патент США № 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), публікації заявки на патент США № 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744

(Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), публікації заявки на патент США №2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), публікації заявки на патент США №2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), публікації заявки на патент США №2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) та US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quantice), US20140171432, US20140213591 (Quantice), US20160039808 (Quantice), US20140275084 (Quantice), WO2014164708 (Quantice), US9186337B2 (Oryzon Genomics), та інші лікарські засоби для лікування вірусу гепатиту В (HBV) та їх комбінації.

У окремих варіантах здійснення сполука, розкрита у даному документі (наприклад, будь-яка сполука формули I), може застосовуватися у комбінації з одним або більше (наприклад, одним, двома, трьома, чотирма, одним або двома, від одного до трьох або від одного до чотирьох) додатковими терапевтичними агентами при будь-якому дозуванні сполуки формули (I) (наприклад, від 10 мг до 1000 мг сполуки).

У окремих варіантах здійснення розкрито у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з 5-30 мг тенофовиру алафенаміду фумарату, тенофовиру алафенаміду геміфумарату або тенофовиру алафенаміду. У деяких варіантах здійснення розкрито у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; або 10-30 мг тенофовиру алафенаміду фумарату, тенофовиру алафенаміду геміфумарату або тенофовиру алафенаміду. У окремих варіантах здійснення розкрито у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з 10 мг тенофовиру алафенаміду фумарату, тенофовиру алафенаміду геміфумарату або тенофовиру алафенаміду. У окремих варіантах здійснення розкрито у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з 25 мг тенофовиру алафенаміду фумарату, тенофовиру алафенаміду геміфумарату або тенофовиру алафенаміду. Сполука, описана у даному документі (наприклад, сполука формули I), може застосовуватися у комбінації з агентами, запропонованими у даному документі, при будь-якому дозуванні сполуки (наприклад, від 50 мг до 500 мг сполуки), як якщо б кожна комбінація дозувань була приведена конкретно та окремо.

У окремих варіантах здійснення розкрито у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з 100-400 мг тенофовиру дизопроксилу фумарату, тенофовиру дизопроксилу геміфумарату або тенофовиру дизопроксилу. У окремих варіантах здійснення розкрито у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з від 100 мг до 150 мг; від 100 мг до 200 мг; від 100 мг до 250 мг; від 100 мг до 300 мг; від 100 мг до 350 мг; від 150 мг до 200 мг; від 150 мг до 250 мг; від 150 мг до 300 мг; від 150 мг до 350 мг; від 150 мг до 400 мг; від 200 мг до 250 мг; від 200 мг до 300 мг; від 200 мг до 350 мг; від 200 мг до 400 мг; від 250 мг до 350 мг; від 250 мг до 400 мг; від 350 мг до 400 або від 300 мг до 400 мг тенофовиру дизопроксилу фумарату, тенофовиру дизопроксилу геміфумарату або тенофовиру дизопроксилу. У окремих варіантах здійснення розкрито у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з 300 мг тенофовиру дизопроксилу фумарату, тенофовиру дизопроксилу геміфумарату або тенофовиру дизопроксилу. У окремих варіантах здійснення розкрито у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з 250 мг тенофовиру дизопроксилу фумарату, тенофовиру дизопроксилу геміфумарату або тенофовиру дизопроксилу. У окремих варіантах здійснення розкрито у даному документі сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль застосовують у комбінації з 150 мг тенофовиру дизопроксилу фумарату, тенофовиру дизопроксилу геміфумарату або тенофовиру дизопроксилу. Сполука, описана у даному документі (наприклад, сполука формули I), може застосовуватися у комбінації з агентами, запропонованими у даному документі, при будь-якому дозуванні сполуки (наприклад, від 50 мг до 500 мг сполуки), як якщо б кожна комбінація дозувань була приведена конкретно та окремо.

У одному з варіантів здійснення запропонований набір, що містить сполуку, розкрито у даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з одним або більше (наприклад, одним, двома, трьома, чотирма, одним або двома, від одного до трьох або від одного до чотирьох) додатковими терапевтичними агентами.

У наборах може бути використана будь-яка фармацевтична композиція, запропонована у даному винаході, таким же чином, як якщо б кожна композиція була спеціально та окремо вказана як підходяща для використання у наборі.

Синтез

5 Сполуки відповідно до винаходу можуть бути отримані з використанням способів, розкритих у даному документі, та їх стандартних модифікацій, які будуть очевидні з даного опису та способів, добре відомих у даній галузі техніки. На додаток до викладених у даному документі рекомендацій можуть бути використані загальноприйняті та добре відомі методи синтезу. Синтез типових сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятної солі, наприклад, сполук, 10 що мають структури, описані однією або більше формулами (I), або інших формул або сполук, розкритих у даному документі, може бути здійснений, як описано у приведених нижче прикладах.

Загальна схема синтезу

Типові варіанти здійснення сполук у відповідності з цим винаходом можуть бути синтезовані 15 з використанням загальних схем реакцій та/або прикладів, описаних нижче. З наведеного у даного документі опису буде очевидно, що загальні схеми можуть бути змінені шляхом заміни вихідних речовин іншими речовинами, що мають схожі структури, з одержаним продуктів, які відрізняються відповідним чином. Далі йдуть описи синтезів, у яких наведено безліч прикладів того, як вихідні речовини можуть варіюватися для одержання відповідних продуктів. Вихідні речовини звичайно отримують з комерційно доступних джерел або синтезують з використанням 20 опублікованих методів синтезу сполук, які є варіантами здійснення даного винаходу, де кожен заміщуючу групу визначають шляхом вивчення структури сполуки, яку необхідно синтезувати. Ідентифікація кінцевого продукту звичайно дозволяє очевидним чином ідентифікувати необхідні вихідні речовини за допомогою простого процесу перевірки з урахуванням наведених у даного документі прикладів. Позначення груп (наприклад, R^1 , R^a , R^b), використовуваних у схемах реакцій у даному документі, наведені тільки з метою ілюстрації, та, якщо не вказано інше, не обов'язково збігаються за назвою або функцією з позначеннями, використовуваними у інших джерелах для опису сполук формули (I) або їх аспектів або фрагментів.

Параметри реакції синтезу

30 Сполуку відповідно до винаходу можна отримати з легкодоступних вихідних речовин, використовуючи, наприклад, наступні загальні методи та способи. Ясно, що у тих випадках, коли вказані типові або кращі умови здійснення способу (тобто температура реакції, час, мольні співвідношення реагентів, розчинники, тиск тощо), тоді також можуть бути використані інші умови здійснення способу, якщо не вказано інше. Оптимальні умови реакції можуть варіюватися в залежності від конкретних використовуваних реагентів або розчиннику, але такі умови можуть 35 бути визначені спеціалістом у даній галузі техніки за допомогою стандартних процедур оптимізації.

Крім того, як буде очевидно спеціалістам у даній галузі техніки, для попередження небажаних реакцій деяких функціональних груп можуть бути необхідні загальноприйняті захисні 40 групи. Підходящі захисні групи для різних функціональних груп, а також підходящі умови для захисту та зняття захисту з певних функціональних груп добре відомі у даній галузі техніки. Наприклад, багато захисних груп описано у книзі T.W. Greene and G.M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York, та джерелах, процитованих у ній.

Крім того, сполуки відповідно до винаходу можуть містити один або більше хіральних 45 центрів. Відповідно, за необхідності такі сполуки можуть бути отримані або виділені у вигляді чистих стереоізомерів, тобто у вигляді індивідуальних енантіомерів або діастереомерів, або у вигляді сумішей, збагачених стереоізомерами. Усі такі стереоізомери (та збагачені суміші) включені у обсяг даного винаходу, якщо не вказано інше. Чисті стереоізомери (або збагачені суміші) можуть бути отримані з використанням, наприклад, оптично активних вихідних речовин 50 або стереоселективних реагентів, добре відомих у даній галузі техніки. Альтернативно, рацемічні суміші таких сполук можуть бути розділені з використанням, наприклад, хіральної колонкової хроматографії, хіральних розділяючих агентів тощо.

Вихідні речовини для наступних реакцій являють собою загальновідомі сполуки або можуть 55 бути отримані шляхом відомих способів або їх очевидних модифікацій. Наприклад, багато з вихідних речовин доступно від комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Co. (Мілуокі, Вісконсин, США). Інші можуть бути отримані шляхом процедур або їх очевидних модифікацій, описаних у стандартних довідникових текстах, таких як *Reagents for Organic Synthesis*, Fieser and Fieser, т. 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), *Chemistry of Carbon Compounds*, Rodd, т. 1-5, та *Supplementals* (Elsevier Science Publishers, 1989) *organic Reactions*,

т. 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), Advanced Organic Chemistry, March (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), та Comprehensive Organic Transformations, Larock (VCH Publishers Inc., 1989).

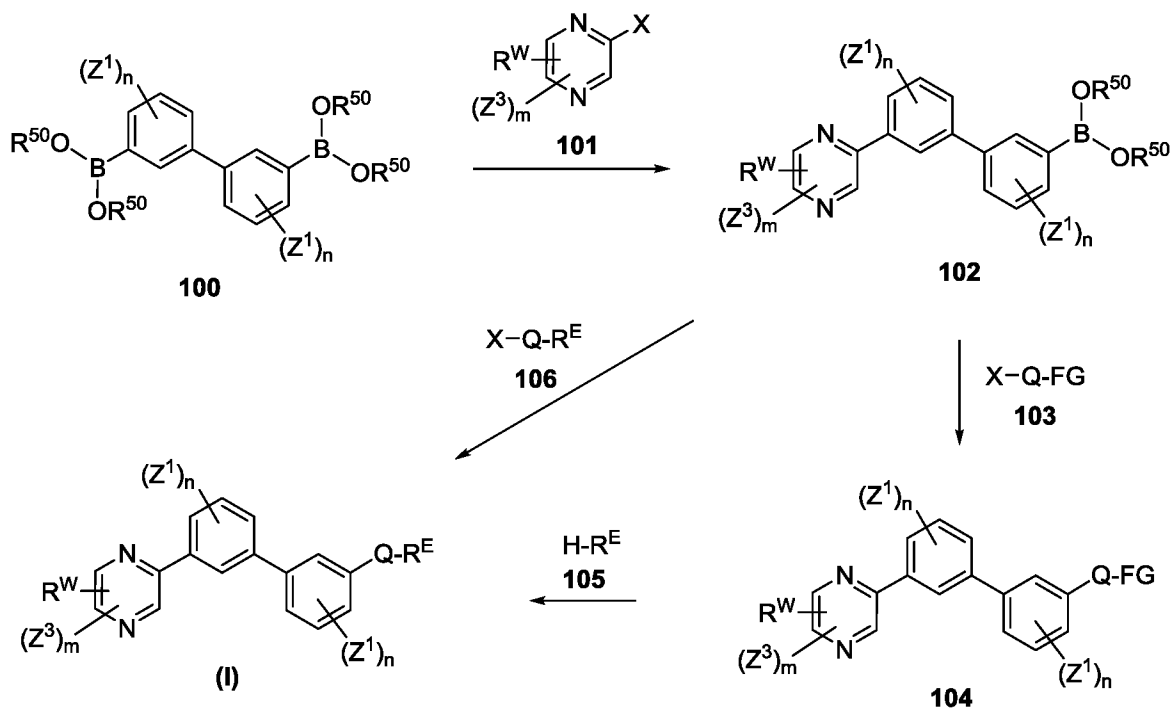
Терміни "розчинник", "інертний органічний розчинник" або "інертний розчинник" відносяться до розчиннику, інертного в умовах реакції, описуваної разом з ними (включаючи, наприклад, бензол, толуол, ацетонітрил, тетрагідрофуран ("THF"), диметилформамід ("DMF"), хлороформ, метиленхлорид (або дихлорметан), діетиловий ефір, метанол, піридин та тому подібне). Якщо не вказано інше, розчинники, використовувані у реакціях відповідно до даного винаходу, являють собою інертні органічні розчинники, та реакції проводять у атмосфері інертного газу, переважно азоту.

Термін "у достатній кількості (q.s.)" означає додавання кількості, достатньої для досягнення заявленої функції, наприклад, для доведення розчину до бажаного об'єму (тобто 100 %).

Запропоновані у даному документі сполуки можуть бути синтезовані відповідно до загальних схем, приведених нижче. Слід розуміти, що кожна зі сполук, показаних на приведених нижче схемах, може мати захисні групи на будь-якій стадії, якщо це необхідно. Стандартні захисні групи добре відомі спеціалісту у даній галузі техніки.

На схемі 1 показані ілюстративні шляхи синтезу сполук формули (I). На схемі 1 Q, R^E, R^W, Z¹, Z³, n, m є такими, як визначено у даному документі, кожен R⁵⁰ незалежно являє собою C₁₋₆ алкіл, або два R⁵⁰ разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють кільце, X являє собою галоген, та кожен FG незалежно являє собою функціональну групу, здатну утворювати ковалентний зв'язок зі сполукою 105.

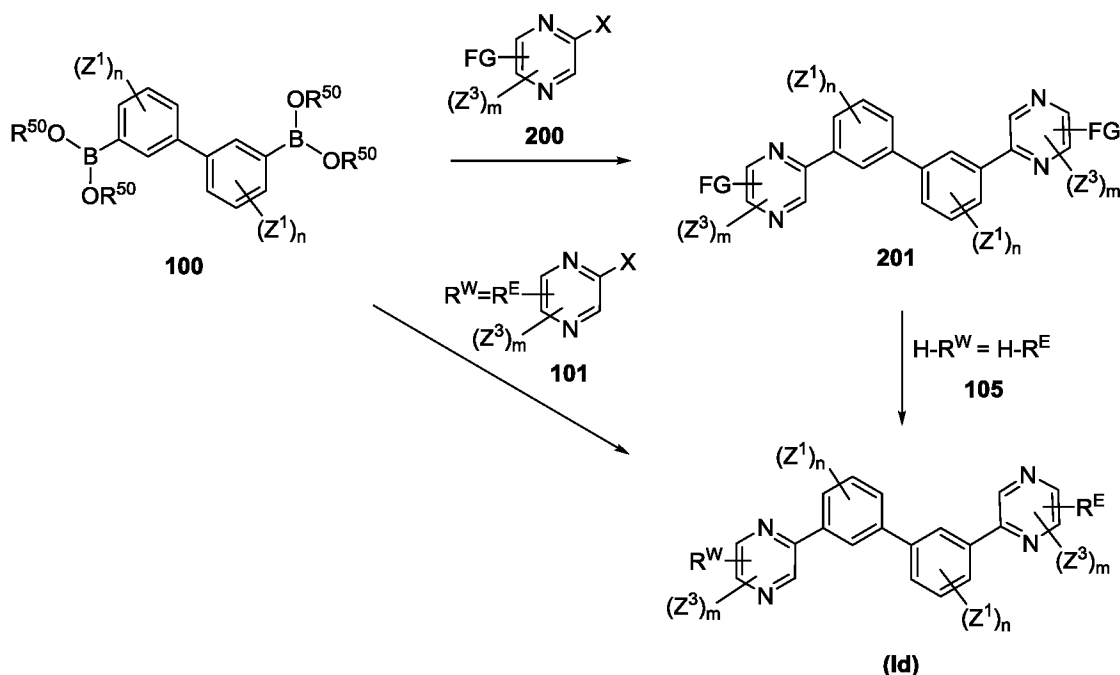
Схема 1



На схемі 1 сполука 100 вступає у реакцію сполучення зі сполукою 101 у стандартних умовах реакції сполучення, яка каталізується металом (наприклад, з використанням паладієвого (0) каталізатору) у підходящому розчиннику (наприклад, DMF) у інертній атмосфері з одержанням сполуки 102. Сполуки формули (I) потім одержують приведенням сполуки 102 у контакт з відповідним чином заміщеною сполукою 106 у стандартних умовах реакції сполучення, яка каталізується металом. Альтернативно, сполуку 102 приводять у контакт зі сполукою 103 у стандартних умовах реакції сполучення, яка каталізується металом, з одержанням сполуки 104. Потім сполуку 104 піддають взаємодії зі сполукою 105 в умовах, що підходять для одержання сполук формули (I). Приклади умов включають, не обмежуючись перерахунком, відновне амінування (FG являє собою альдегід, а сполука 105 містить первинний або вторинний амін).

Симетричні сполуки, запропоновані у даному документі, такі як сполуки формули (Id), можуть бути синтезовані відповідно до схеми 2 нижче. На схемі 2 Q, R^E, R^W, Z¹, Z², n, m є такими, як визначено у даному документі, кожен R⁵⁰ незалежно являє собою C₁₋₆ алкіл або два R⁵⁰ разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють кільце, X являє собою галоген, та FG являє собою функціональну групу, здатну утворювати ковалентний зв'язок зі сполукою 105.

Схема 2



На схемі 2 симетричні сполуки формули (Id) можуть бути отримані за реакцією сполучення сполуки 100 щонайменше з дворазовим надлишком відповідним чином заміщеної сполуки 101 у стандартних умовах реакції сполучення, що каталізується металом (наприклад, з використанням палладієвого (0) каталізатору) у підходящому розчиннику (наприклад, DMF) у інертній атмосфері. Альтернативно, сполуку 100 приводять у контакт зі сполукою 200 у стандартних умовах реакції сполучення, що каталізується металом, з одержанням сполуки 201. Потім сполуку 201 піддають взаємодії зі сполукою 105 в умовах, які підходять для одержання сполук формули (Id). Приклади умов включають, не обмежуючись перерахованим, відновне амінування (FG являє собою альдегід, а сполука 105 містить первинний або вторинний амін).

Підходящим чином заміщені сполуки 100, 101, 103, 106 та 105 для застосування у способах, запропонованих у даному документі, можуть бути придбані з комерційних джерел або синтезовані за відомими способами. За необхідності може бути проведене розділення ізомерів формули (I) з використанням стандартних умов хірального розділення (наприклад, хроматографії, кристалізації тощо).

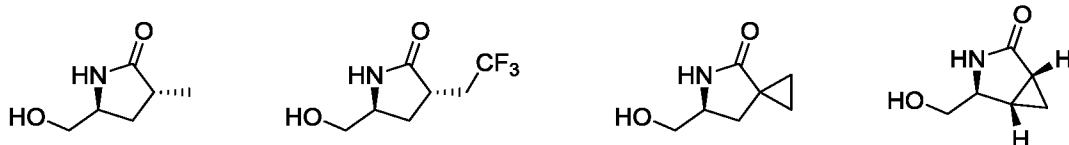
Приклади

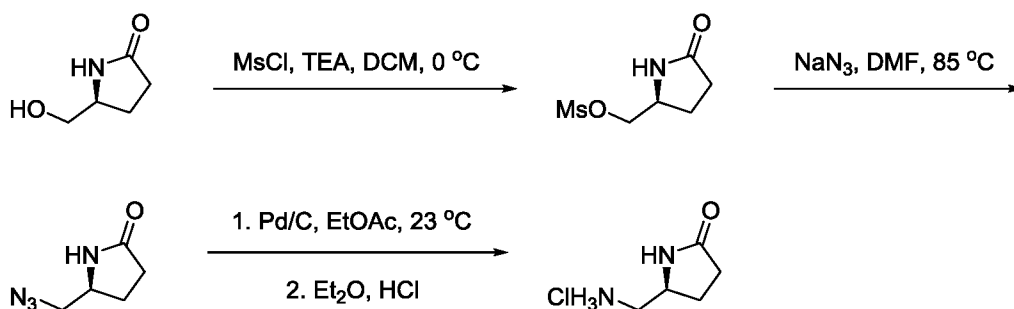
Сполуки були названі з використанням номенклатури ІЮПАК або з використанням ChemBioDraw Ultra версії 14.0. Структури візуалізовані за допомогою ChemBioDraw.

У випадках, де одержання вихідних речовин конкретно не описано, сполуки відомі або можуть бути отримані аналогічно способам, відомим у даній галузі техніки або розкритим у прикладах. Спеціалісту у даній галузі техніки ясно, що описані у даному документі методики синтезу є лише ілюстративними способами одержання сполук, описаних у даному документі, та що можна використовувати інші відомі методи та варіанти способів, описаних у даному документі. Способи або особливості, описані у різних прикладах, можуть бути об'єднані або адаптовані різними способами для забезпечення додаткових способів одержання сполук, описаних у даному документі.

Ілюстративні методи вибору проміжних продуктів:

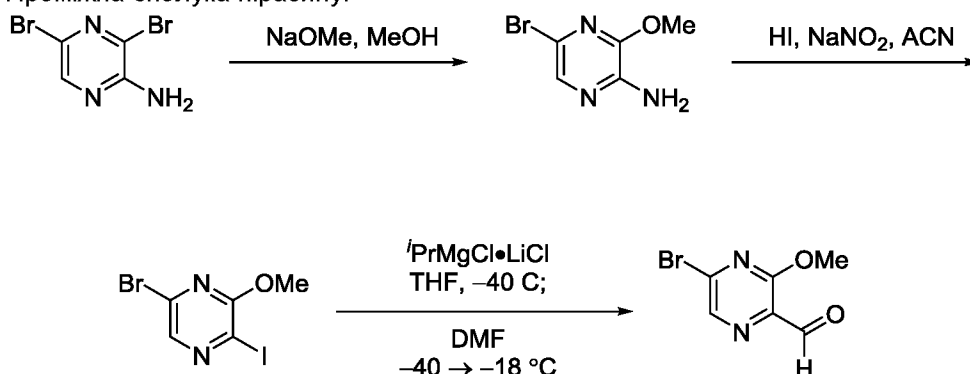
Проміжні сполуки лактамів:





До відповідного спирту (див. вище), який може бути отриманий, як описано у міжнародній заявці WO 2015/150995, додавали триетиламін (2,0 екв.) та дихлорметан (0,1 М) при кімнатній температурі. Суміш охолоджували до 0 °С та краплинами додавали мезилхлорид (1,1 екв.). Суміш перемішували при 0 °С впродовж 1 години, після чого зупиняли реакцію додаванням води. Органічний шар відділяли та один раз промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та упарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Мезилат розчиняли у диметилформаміді (0,5 М) при кімнатній температурі та додавали азид натрію (5,0 екв.). Суміш нагрівали до 85 °С впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли етилацетатом та водою. Органічний шар відділяли, після чого один раз промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та упарювали. Азид використовували без додаткового очищення. У висушену у сушильній шафі посудину на 40 мл додавали азид у етилацетаті при кімнатній температурі. Посудину продували азотом та додавали паладій на вугіллі (10 мол. %). Потім посудину продували воднем. Після перемішування впродовж 4 годин вміст фільтрували через целіт та упарювали. Неочищений амін розчиняли у простому ефірі та осаджували додаванням 1,0 екв. HCl у діоксані. Тверду сіль HCl виділяли шляхом фільтрації.

Проміжна сполука піразину:



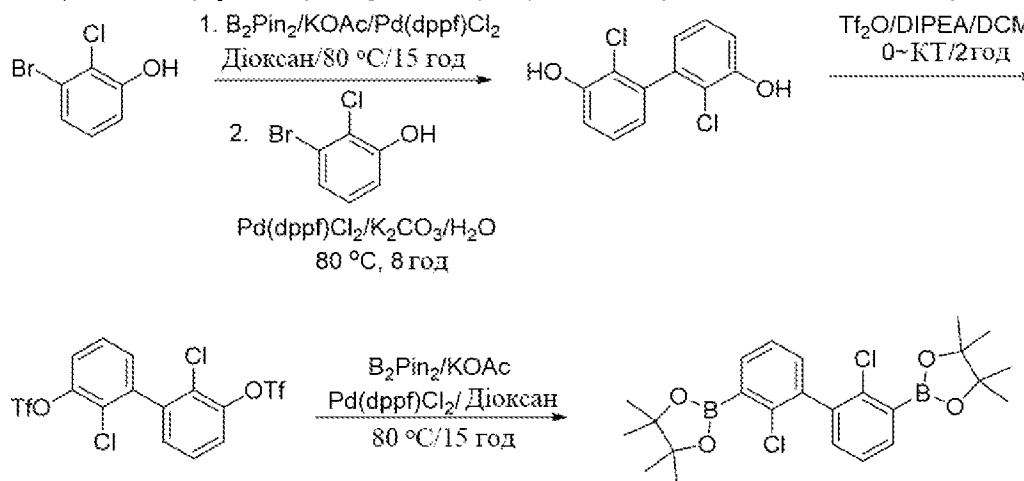
30 % розчин NaOMe у MeOH (168 мл, 896 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 3,5-дибромпіразин-2-аміну (200 г, 791 ммоль) у сухому MeOH (900 мл). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником та перемішували впродовж 3 годин. Реакційній суміші давали остигнути до кімнатної температури та упарювали до 1/3 об'єму. Отриману суміш потім розділяли між дихлорметаном (DCM) та насиченим водним розчином NaHCO₃. Шари розділяли, та органічну фазу промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Об'єднані водні частини екстрагували DCM. Об'єднані органічні частини промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували та упарювали з одержанням 5-бром-3-метоксипіразин-2-аміну. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,00 (s, 3H).

Суміш 5-бром-3-метоксипіразин-2-аміну (20 г, 98 ммоль), 55 % водного HI (55 %, 200 мл, 1462 ммоль) та ацетонітрилу (200 мл) у воді (300 мл) перемішували при 0 °С впродовж 0,5 год. та краплинами додавали розчин нітриту натрію (120 г, 1740 ммоль) у H₂O (200 мл). Реакційну суміш нагрівали до 23 °С, а потім перемішували впродовж 20 год. при 50 °С. Після охолодження розчин виливали у 20 % водний розчин NaOH та екстрагували етилацетатом (2 x 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним метабісульфітом натрію (200 мл) та сольовим розчином (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та упарювали під вакуумом з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (CH₂Cl₂/гексани=1:1) з одержанням бажаного продукту 5-бром-2-йод-3-метоксипіразину. ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 4,04 (s, 3H).

Розчин комплексу ізопропілмагнію хлориду та хлориду літію (1,3 М у тетрагідрофурані, 59,22 мл, 75,6 ммоль) додавали через шприц впродовж 5 хвилин до перемішуваного розчину 5-бром-

2-йод-3-метоксипіразину (21 г, 66,69 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (147 мл) у атмосфері сухого азоту при -40 °С. Через 25 хвилин додавали через шприц безводний N,N-диметилформамід (15,54 мл, 200,34 ммоль) впродовж 2 хвилин, та отриманій суміші давали нагрітися до -18 °С впродовж 25 хвилин. Повільно додавали водний розчин лимонної кислоти (5 % мас./об., 200 мл), та отриману гетерогенну суміш інтенсивно перемішували та нагрівали до кімнатної температури. Через 10 хвил. додавали етилацетат (450 мл). Органічний шар промивали водою (2×300 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-10 % етилацетату у гексанах) з одержанням 5-бром-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 10,21 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 4,14 (s, 3H).

2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан):



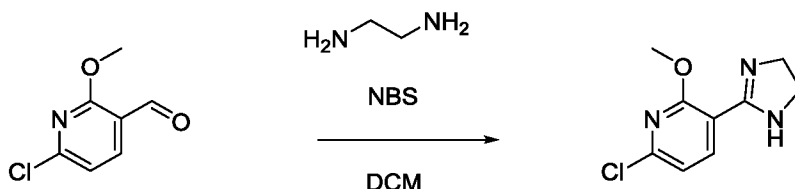
Суміш 3-бром-2-хлорфенолу (73,5 г, 0,355 моль, 1,0 екв.), B_2Pin_2 (98 г, 0,391 моль, 1,1 екв.), KOAc (96,7 г, 0,987 моль, 2,78 екв.) та $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (25,97 г, 35,5 ммоль, 0,1 екв.) суспендували у діоксані (1,2 л), перемішували при 80 °С впродовж 15 год. при позитивному тиску азоту. Отриману суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та фільтрували. Фільтрувальний осад промивали діоксаном (500 мл). Фільтрати об'єднували.

До отриманого вище фільтрату додавали 3-бром-2-хлорфенол (73,5 г, 0,355 моль, 1,0 екв.), K_2CO_3 (122 г, 0,888 моль, 2,5 екв.) та $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (8,8 г, 10,65 ммоль, 0,03 екв.). Реакційну суміш перемішували при 80 °С впродовж 8 год. при позитивному тиску азоту. Отриману суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та фільтрували. Фільтрувальний осад промивали діоксаном (500 мл). Фільтрат об'єднували та упарювали. Залишок розчиняли у етилацетаті (2 л). Розчин промивали водою, сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію та упарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (PE:EA = 5:1) з одержанням 2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-діолу.

До розчину 2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-діолу (63,8 г, 0,251 моль, 1,0 екв.) та DIPEA (121,5 г, 0,944 моль, 3,76 екв.) у DCM (2 л) при 0 °С повільно краплинами додавали Tf_2O (166 г, 0,590 моль, 2,35 екв.). Потім реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 2 годин. рН реакційного розчину був більше 7. Додавали воду (2 л). Шари розділяли, та органічну фазу промивали водним розчином NaHCO_3 та сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію та упарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш PE/DCM/EtOAc (1:1:0 - 1:1:0,2), з одержанням 2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл біс(трифторметансульфонату).

Суміш 2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл біс(трифторметансульфонату) (150 г, 0,289 моль, 1,0 екв.), Bin_2Pin_2 (180 г, 0,722 моль, 2,5 екв.), KOAc (113 г, 1,156 моль, 4,0 екв.) та $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-DCM}$ (31,72 г, 0,0434 моль, 0,15 екв.) у діоксані (1,5 л) перемішували при 80 °С впродовж 15 год. при позитивному тиску азоту. Отриману суміш охолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали DCM (1,5 л) та перемішували суміш впродовж 15 хвилин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували та промивали фільтрувальний осад DCM (500 мл). Фільтрати об'єднували та упарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (PE:EA, 10:1 - 5:1) з одержанням 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,63 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 7,46 - 7,30 (m, 4H), 1,34 (s, 24H).

6-хлор-3-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-метоксипіридин



До розчину альдегіду (3,5 г, 20,4 ммоль) у 60 мл DCM при 0 °С краплинами додавали етилендіамін (1,50 мл, 22,44 ммоль). Розчин перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, потім додавали N-бромсукцинімід (3,99 г, 22,44 ммоль) однією порцією, та реакційну суміш перемішували впродовж 16 годин з поступовим нагріванням до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш обробляли DCM та інтенсивно перемішували з насиченим розчином тіосульфату натрію та карбонату натрію у співвідношенні 1:1 впродовж 15 хвил. Потім органічний шар сушили MgSO_4 , фільтрували та упарювали з одержанням 6-хлор-3-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-метоксипіридину.

Загальні методи відновного амінування:

Метод А - відновне амінування DMF / TEA; $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

Альдегід (1 екв.) суспендували у DMF (0,025 М), та додавали до них (3S)-4-аміно-3-гідроксибутанову кислоту (6 екв.) з наступним додаванням триетиламіну (6 екв.), та перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж 90 хвилин. До них додавали триацетоксиборгідрид натрію (6 екв.) та перемішували реакційну суміш ще 4 години. У цей момент до реакційної суміші повільно краплинами додавали TFA, поки розчин не став прозорим. Реакційну суміш розбавляли 2 мл води, фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням кінцевої сполуки після ліофілізації у вигляді солі біс-TFA.

Метод В – відновне амінування за допомогою DMF / водного NaOH; $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

Розчин альдегіду (1 екв.) у DMF (0,014 М) додавали до розчину (S)-4-аміно-3-гідроксибутанової кислоти у 1 н. NaOH (10 екв.). Через 2 години додавали триацетоксиборгідрид натрію (10 екв.). Через 30 хвил. реакція була завершена, та була додана TFA. Тверді речовини видаляли фільтруванням та промивали MeOH. Органічну фазу видаляли при зниженому тиску та неочищений продукт очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням кінцевої сполуки після ліофілізації у вигляді солі біс-TFA.

Метод С - Відновне амінування за допомогою DMF / AcOH; NaCNBH_3 + $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

До перемішуваної суміші альдегіду (1 екв.) та (S)-3-амінобутанової кислоти (15 екв.) у суміші DMF/ AcOH (0,02 М) у співвідношенні 6:1 при кімнатній температурі послідовно додавали ціаноборгідрид натрію (9 екв.) та триацетоксиборгідрид натрію (9 екв.). Через 15 хвил. додавали трифтороцтову кислоту доти, поки розчин не став прозорим. Отриману суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням кінцевої сполуки після ліофілізації у вигляді солі біс-TFA.

Метод D - відновне амінування за допомогою DMSO / AcOH; $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

До перемішуваної суміші альдегіду (1 екв.) та (1R,2R)-2-аміноциклопентан-1-карбонової кислоти (15 екв.) у суміші DMSO/AcOH (0,008 М) у співвідношенні 5:1 при кімнатній температурі додавали триацетоксиборгідрид натрію (9 екв.). Через 1 годину додавали TFA доти, поки розчин не став прозорим. Отриману однорідну суміш очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням кінцевої сполуки після ліофілізації у вигляді солі біс-TFA.

Метод Е - відновне амінування за допомогою MeOH/AcOH; 2-метилпіридинборану

Альдегід А (1 екв.) суспендували у суміші MeOH/AcOH (0,01M) у співвідношенні 10:1 та додавали до неї (3S)-4-аміно-3-гідроксимасляну кислоту (3 екв.) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі у атмосфері аргону впродовж 1 години. До цього розчину додавали 2-метилпіридинборан (3 екв.) при кімнатній температурі та перемішували реакційну суміш ще 2 годин. У цей момент до реакційної суміші краплинами додавали TFA, поки розчин не став прозорим. Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням кінцевої сполуки після ліофілізації у вигляді солі біс-TFA.

Метод F - відновне амінування за допомогою DMF/MeOH/AcOH; 2-метилпіридинборану

Альдегід (1 екв.) суспендували у суміші DMF/MeOH/AcOH (0,01M) у співвідношенні 6:3:1 та додавали до неї (3S)-4-аміно-3-гідроксимасляну кислоту (10 екв.) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі у атмосфері аргону впродовж 1 години. До цього розчину додавали 2-метилпіридинборан (10 екв.) при кімнатній температурі та

перемішували реакційну суміш ще 2 години. У цей момент до реакційної суміші краплинами додавали TFA, поки розчин не став прозорим. Реакційну суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням кінцевої сполуки після ліофілізації у вигляді солі біс-TFA.

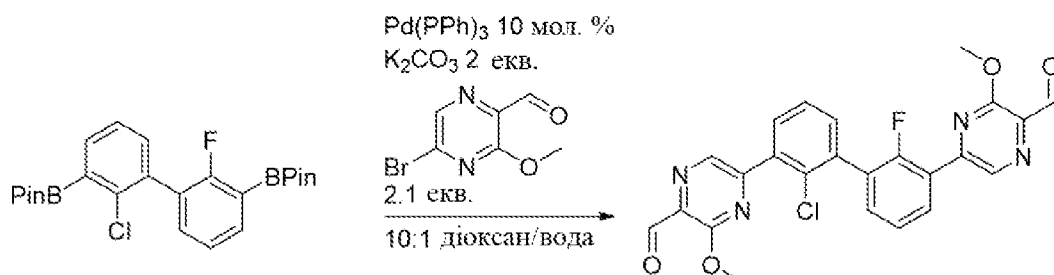
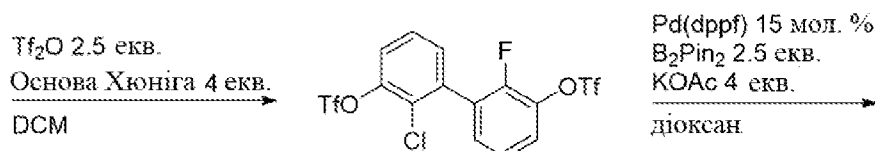
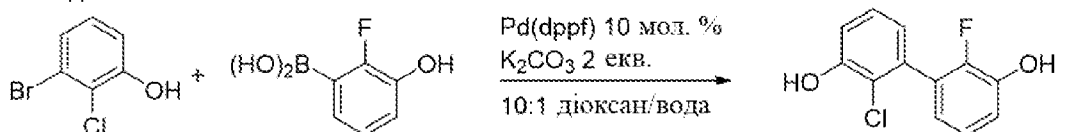
5 Метод G - відновне амінування за допомогою DCM / EtOH / KOH; Na(OAc)₃BH

До альдегіду у DCM (0,05 M) додавали попередньо оброблений ультразвуком 0,1 M розчин KOH (10 екв.) та (3S)-4-аміно-3-гідроксибутанову кислоту (10 екв.) у EtOH. Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі перед додаванням Na(OAc)₃BH (10 екв.) та AcOH (10 екв.). Мутну реакційну суміш обробляли ультразвуком впродовж 1 хвилини та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакцію зупиняли додаванням 1 M HCl доти, поки розчин не став прозорим. Розчин упарювали під вакуумом, розбавляли сумішшю MeCN/H₂O/ DMF (1:1:1), та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням кінцевої сполуки після ліофілізації у вигляді солі біс-TFA.

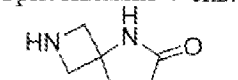
15 Метод H - відновне амінування за допомогою DCM / DMF / DIPEA; Na(OAc)₃BH

Діальдегід 6,6'-(((2,2'-диметил-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(метилден))біс(окси))біс(5-хлор-2-метоксинікотинальдегід) (50 мг, 1 екв.) поміщали у посудину та розчиняли у DCM (1,5 мл). (2S,4R)-4-гідроксипіперидин-2-карбонову кислоту (125 мг, 10 екв.) розчиняли у суміші DMF (3 мл) та DIPEA (0,15 мл, 10 екв.) у іншій посудині. Ці два розчини змішували та обробляли ультразвуком впродовж 5 хвилин, після чого залишали перемішуватися впродовж 1 години при кімнатній температурі. До добре перемішаної суміші за один раз додавали Na(OAc)₃BH та обробляли ультразвуком впродовж 5 хвилин, щоб усі компоненти розчинились, та залишали перемішуватися впродовж ночі. Реакційний розчин упарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт розбавляли сумішшю MeCN/H₂O/ (2:1, з 0,1 % TFA), тверді речовини видаляли фільтруванням та очищали за допомогою обернено-фазової ВЕРХ (0,1 % трифтороцтової кислоти у ацетонітрилі/воді) з одержанням кінцевої сполуки у вигляді солі біс-TFA.

Метод 1:



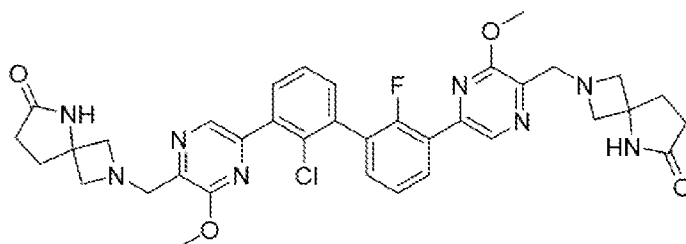
Триетилзамін 4 екв.



HCl
2.1 equiv.

Na(OAc)₃BH 4 екв.

DMF



У реакційну посудину на 40 мл, оснащену мішалкою, завантажували арилборонову кислоту (16 ммоль), арилбромід (16 ммоль), Pd(dppf) (0,8 ммоль) та карбонат калію (32 ммоль). Потім через шприц додавали 1,4-діоксан DriSolv (27 мл) та дистильовану воду (3 мл), та суміш дегазували шляхом барботування аргоном впродовж 5 хвилин при перемішуванні. Потім реакційну посудину закривали кришкою з діафрагмою та нагрівали реакційну суміш до 85 °C за допомогою термостату, за перебігом реакції спостерігали за допомогою РХ/МС. Після повного вичерпування вихідної речовини додавали насичений розчин NaCl у воді та реакційну суміш тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари збирали, леткі речовини видаляли та неочищену суміш очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Бажаний продукт елюювали при ~ 27 % EtOAc/гексанів.

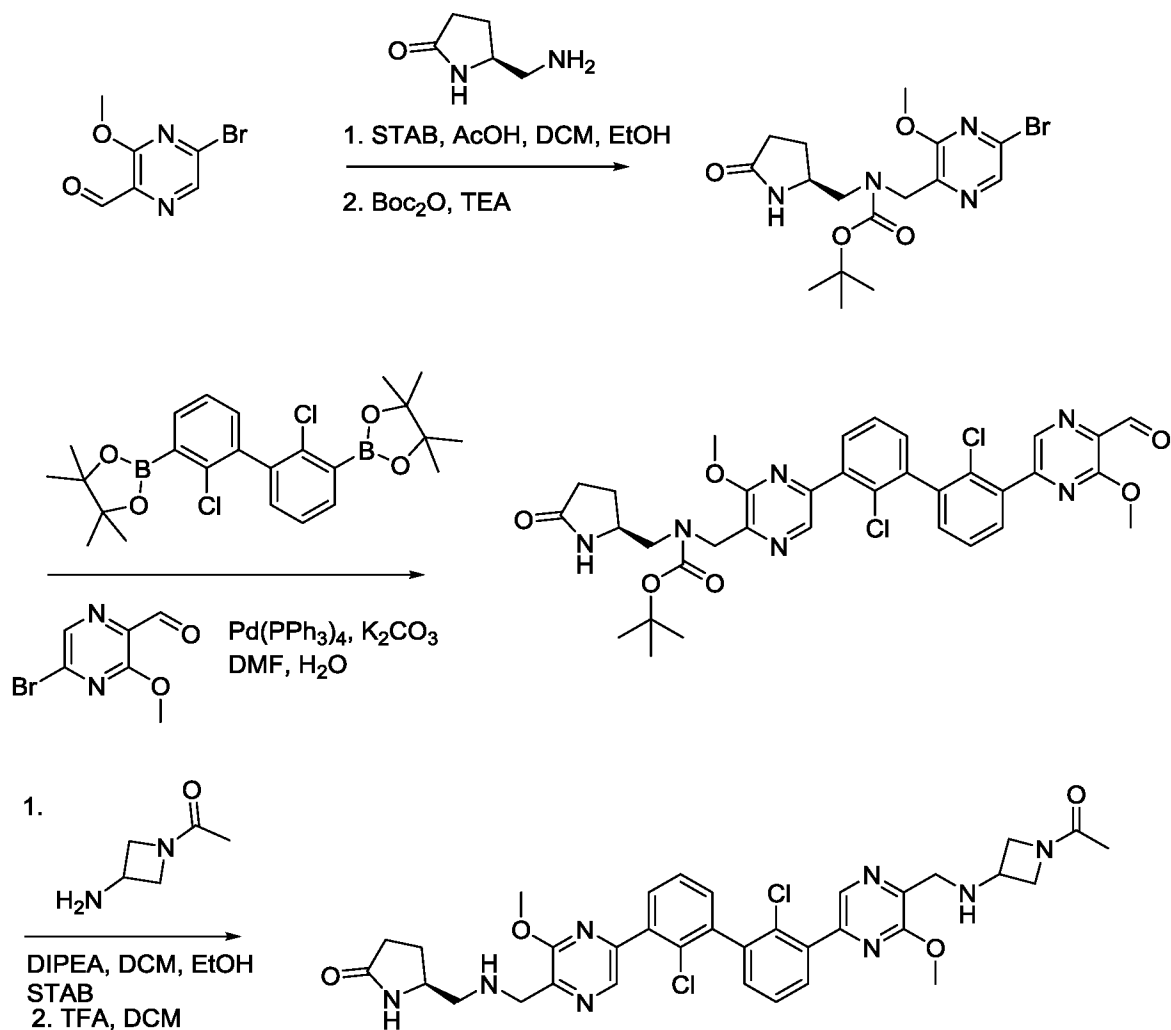
У круглодонну колбу на 100 мл, оснащену мішалкою, завантажували ариловий спирт (10,37 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (41 ммоль), дихлорметан (100 мл), поміщали у атмосферу аргону та охолоджували до 0 °C на бані з льодяною водою. При перемішуванні через шприц краплинами додавали трифлатний ангідрид (26 ммоль) та залишали перемішуватися на 1 годину. Потім реакцію зупиняли додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари збирали, леткі речовини видаляли та неочищену суміш очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Бажаний продукт елюювали при ~ 14 % EtOAc/гексанів.

У посудину на 40 мл із кришкою, що загвинчується, оснащену мішалкою, завантажували арилтрифлат (6,87 ммоль), біс(пінаколато)диборон (17,17 ммоль), ацетат калію (27,46 ммоль) та Pd(dppf) (1,03 ммоль). Потім через шприц додавали 1,4-діоксан DriSolv (27 мл), та суміш дегазували шляхом барботування аргоном впродовж 5 хвилин при перемішуванні. Потім посудину герметично закривали та нагрівали суміш до 85 °C впродовж 5 годин. Реакцію зупиняли додаванням насиченого розчину NaCl у воді та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари збирали, леткі речовини видаляли та неочищену суміш очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі.

У реакційну посудину на 40 мл, оснащену мішалкою, завантажували арилбромід (0,97 ммоль), арил-Brin (0,46 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (23 ммоль) та карбонат калію (1 ммоль). Потім через шприц додавали 1,4-діоксан DriSolv (3,6 мл) та дистильовану воду (0,9 мл), та суміш дегазували шляхом барботування аргоном впродовж 5 хвилин при перемішуванні. Потім реакційну посудину закривали кришкою із діафрагмою та нагрівали реакційну суміш до 85 °C за допомогою термостату, після чого за ходом реакції спостерігали за допомогою РХ/МС. Після повного вичерпування вихідної речовини реакцію зупиняли додаванням насиченого розчину NaCl у воді та тричі екстрагували етилацетатом. Органічні шари збирали, видаляли леткі речовини та виділяли продукт шляхом перекристалізації з діетилового ефіру.

У реакційну посудину на 20 мл, оснащену мішалкою, завантажували діальдегід (0,14 ммоль), сіль аміну (0,5 ммоль), триметиламін (0,57 ммоль) та диметилформамід (1,4 мл) та залишали перемішуватися впродовж 0,5 години. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,57 ммоль) та залишали реакційну суміш перемішуватися впродовж ночі. На наступний день реакцію зупиняли додаванням трифтороцтової кислоти (0,65 ммоль), фільтрували, розбавляли розчином DMF/вода у співвідношенні 1:4 та очищали за допомогою ВЕРХ. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,70 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,68 - 7,44 (m, 4H), 4,82 - 4,03 (m, 16H), 2,58 (d, J = 8,2 Гц, 4H), 2,46 (d, J = 8,0 Гц, 4H), ES/MS m/z: 699,200 M+1.

Метод 2: (S)-5-((((5-(3'-(5-((1-ацетилазетидин-3-іл)аміно)метил)-6-метоксипіразин-2-іл)-2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)аміно)метил)піролідін-2-он



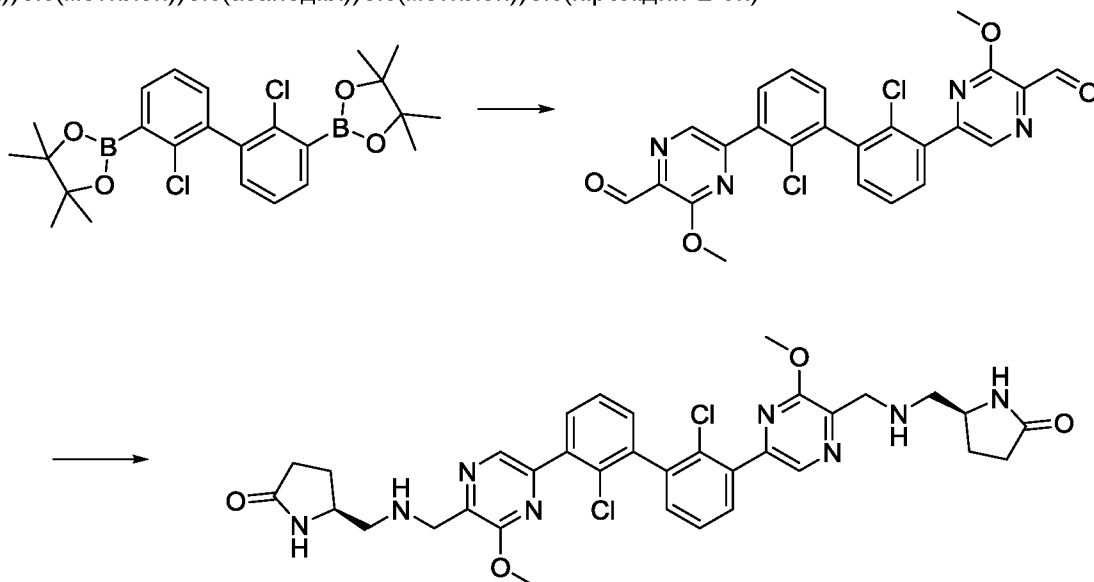
Розчин (S)-5-(амінометил)піролідін-2-ону (3,29 г, 2,8 ммоль) та 5-бром-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (5,0 г, 2,3 ммоль) у диметилформаміді (10 мл) перемішували впродовж 90 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (5,59 г, 3,1 ммоль), оцтову кислоту (1,78 мл, 3,1 ммоль) та диметилформамід (10 мл). Через 16 годин додавали ди-трет-бутилдикарбонат (7,54 г, 3,5 ммоль) та триметиламін (8,42 мл, 6,0 ммоль). Через 2 години реакційну суміш розділяли між водою (100 мл) та етилацетатом (100 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×75 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (2×25 мл) та сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, що містять продукт, об'єднували та видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням трет-бутил-(S)-((5-бром-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідін-2-іл)метил)карбамату.

Суміш 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану) (2,29 г, 4,8 ммоль), трет-бутил-(S)-((5-бром-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідін-2-іл)метил)карбамату (2,00 г, 4,8 ммоль), 5-бром-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (1,05 г, 4,8 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (1,1 г, 0,96 ммоль), карбонату калію (2,00 г, 14,4 ммоль) у диметилформаміді (40 мл) та воду (6 мл) дегазували аргонном впродовж 10 хвилин. Суміш нагрівали при 100 °С впродовж 2 годин. Суміш розділяли між водою (50 мл) та етилацетатом (200 мл). Органічну фазу промивали 5 % хлоридом літію (2 x 50 мл) та сольовим розчином (50 мл). Органічну фазу сушили над сульфатом натрію та видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, що містять продукт, об'єднували та видаляли розчинник при зниженому тиску з одержанням трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідін-2-іл)метил)карбамату.

Розчин трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідін-2-іл)метил)карбамату (10 мг, 0,014 ммоль), 1-(3-аміноазетидин-1-іл)етан-1-ону гідрохлориду (6,6 мг, 0,058 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіну (12,6 мкл, 0,072 ммоль) у дихлорметані (1 мл) та етанолі (1 мл) перемішували при кімнатній

температурі впродовж 10 хвилин. Додавали тирацетоксиборгідрид натрію (30,6 мг, 0,144 ммоль) та оцтову кислоту (1 крапля). Через 30 хвил. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли у дихлорметані (2 мл) та додавали трифтороцтову кислоту (1 мл). Через 15 хвилин розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли у метанолі (1 мл), воді (0,75 мл). Розчин піддавали препаративній ВЕРХ (елюент - 0,1 % трифтороцтової кислоти у воді / 0,1 % трифтороцтової кислоти у ацетонітрилі з градієнтом 20-100 %). Чисті фракції об'єднували та піддавали ліофілізації з одержанням (S)-5-(((5-(3'-(5-(((1-ацетилазетидин-3-іл)аміно)метил)-6-метоксипіразин-2-іл)-2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)аміно)метил)піролідин-2-ону.

Метод 3: (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл))біс(метилен))біс(азанедііл))біс(метилен))біс(піролідин-2-он)

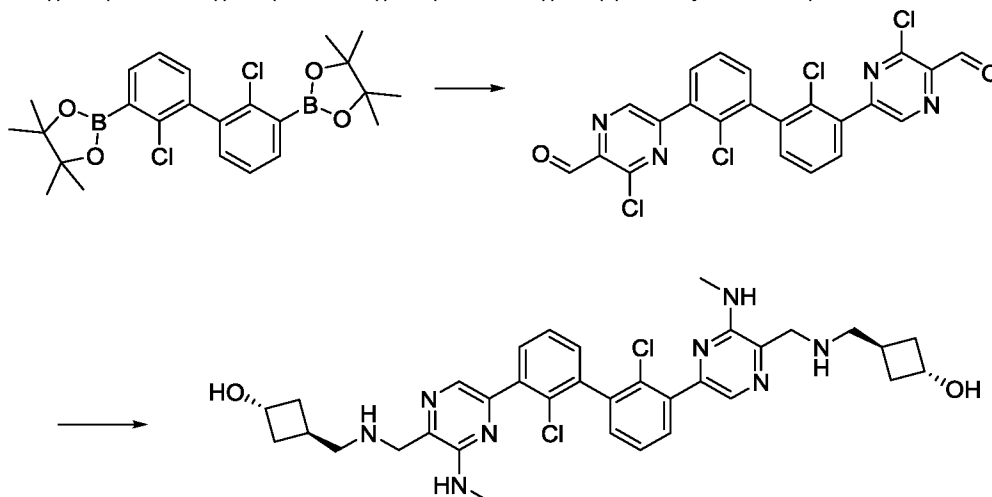


Енергійно перемішувану суміш 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану) (3,50 г, 7,37 ммоль), 5-бром-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (3,52 г, 16,2 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (596 мг, 0,516 ммоль), карбонату калію (5,09 г, 36,8 ммоль), води (5,0 мл) та 1,4-діоксану (24 мл) нагрівали до 100 °С. Через 40 хвил. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали етилацетат (125 мл), та органічний шар промивали сумішшю води та сольового розчину (1:1 об.:об., 100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували через целіт та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-50 % етилацетату у гексанах) з одержанням 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-2-карбальдегіду), забрудненого пінаколом. Додавали дихлорметан (50 мл) та перемішували отриману суміш при кімнатній температурі. Додавали (S)-5-(амінометил)піролідин-2-он (2,52 г, 22,1 ммоль). Через 15 хвил. через шприц додавали оцтову кислоту (1,05 мл, 18,4 ммоль). Через 1 хвил. додавали тирацетоксиборгідрид натрію (7,81 г, 36,9 ммоль). Через 75 хвил. додавали водний розчин гідроксиду натрію (2 М, 63 мл) та отриману двофазну суміш інтенсивно перемішували. Через 10 хвилин додавали насичений водний розчин карбонату натрію (40 мл). Через 5 хвилин послідовно додавали воду (80 мл) та дихлорметан (40 мл). Отриману двофазну суміш перемішували та шари розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3×125 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували через целіт та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-20 % метанолу у дихлорметані) з одержанням (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл))біс(метилен))біс(азанедііл))біс(метилен))біс(піролідин-2-ону).

Послідовно додавали ацетонітрил (15 мл) та метанол (15 мл) для розчинення гелю. Додавали трифтороцтову кислоту (1,0 мл) та отриману суміш енергійно перемішували. Через 1 хвил. отриману суміш упарювали при зниженому тиску. Залишок ліофілізували з суміші ацетонітрилу та води (1:1 об.:об., 30 мл) з одержанням (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл))біс(метилен))біс(азанедііл))біс(метилен))біс(піролідин-2-ону) біс(2,2,2-трифторацетату). Частину цієї речовини (2,1 г) розчиняли у 10 % ацетонітрилі у воді (15 мл) та додатково очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-

біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл)біс(метилен))-
біс(азандііл)біс(метилен)біс(піролідин-2-ону) біс(2,2,2-трифторацетату). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (s, 2H), 7,72 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 2H), 7,58 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,48 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Гц, 2H), 4,58 – 4,47 (m, 4H), 4,18 – 4,07 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,42 – 3,27 (m, 4H), 2,54 – 2,25 (m, 6H), 2,08 – 1,83 (m, 2H); LRMS (ESI-TOF) розраховано для $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 691,2; знайдено 691,3.

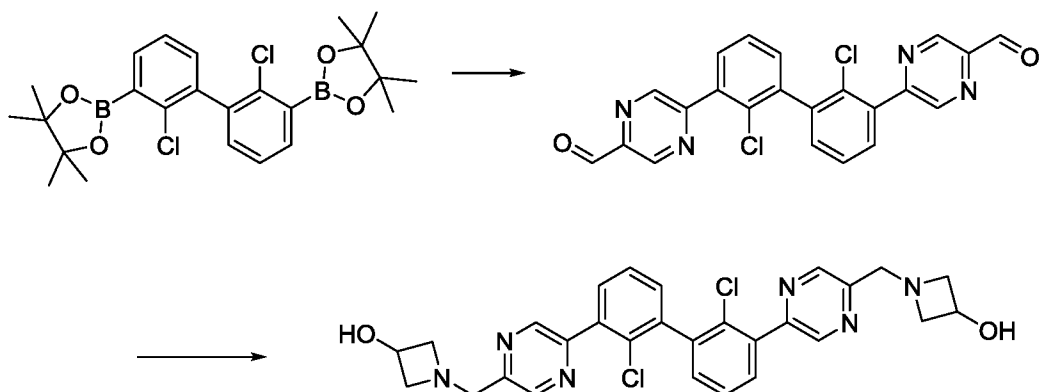
Метод 4: (1R,1'R,3R,3'R)-3,3'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-(метиламіно)піразин-5,2-дііл)біс(метилен)біс(азандііл)біс(метилен)біс(циклобутан-1-ол)



Енергійно перемішувану суміш 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану) (750 мг, 1,58 ммоль), 3,5-дихлорпіразин-2-карбальдегіду (3,52 г, 16,2 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) дихлориду (92 мг, 0,13 ммоль), карбонату цезію (3,09 г, 9,47 ммоль), води (1,8 мл) та 1,4-діоксану (11 мл) нагрівали до 100 °С. Через 60 хвил. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-70 % етилацетату у гексанах) з одержанням 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-хлорпіразин-2-карбальдегіду).

Перемішувану суміш 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-хлорпіразин-2-карбальдегіду) (55,0 мг, 0,019 ммоль) та розчин метиламіну (2,0 М у тетрагідрофурані, 6,0 мл, 12 ммоль) нагрівали до 70 °С. Через 60 хвилин послідовно додавали оцтову кислоту (0,5 мл) та воду (2,0 мл). Через 30 хвил. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали етилацетат (15 мл), та промивали органічний шар водою (2×15 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли у диметилсульфоксиді (1,5 мл) та оцтовій кислоті (0,15 мл) та перемішували при кімнатній температурі. Послідовно додавали гідрохлорид (1R,3R)-3-(амінометил)циклобутан-1-олу (41,8 мг, 0,304 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (79,4 мкл, 0,456 ммоль) та триацетоксиборгідрид натрію (64,4 мг, 0,304 ммоль) та нагрівали отриману суміш до 57 °С. Через 60 хвил. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури та очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням (1R,1'R,3R,3'R)-3,3'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-(метиламіно)піразин-5,2-дііл)біс(метилен)біс(азандііл)біс(метилен)біс(циклобутан-1-олу).

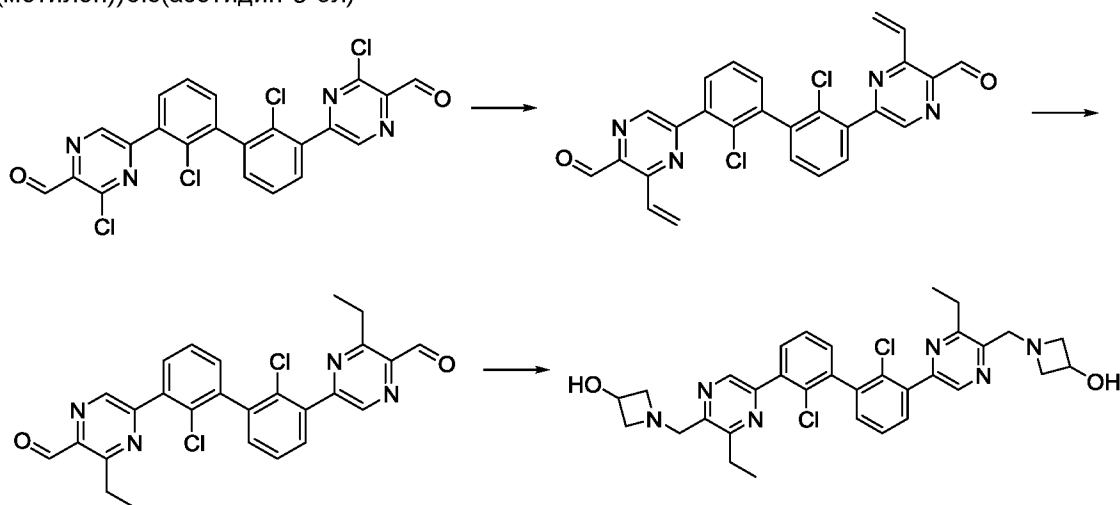
Метод 5: 1,1'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(піразин-5,2-дііл)біс(метилен))-біс(азетидин-3-ол)



Енергійно перемішувану суміш 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану) (150 мг, 0,316 ммоль), 5-хлорпіразин-2-карбальдегіду (135 мг, 0,947 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (26 мг, 0,022 ммоль), карбонату калію (218 мг, 1,58 ммоль), води (5 мл) та 1,4-діоксану (24 мл) нагрівали до 100 °С. Через 60 хвил. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-70 % етилацетату у гексанах) з одержанням 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(піразин-2-карбальдегіду).

Триацетоксиборгідрид натрію (82,8 мг, 0,391 ммоль) додавали до перемішуваної суміші 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(піразин-2-карбальдегіду) (17 мг, 0,039 ммоль), 3-гідроксiazетидину гідрохлориду (42,8 мг, 0,391 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (102 мкл, 0,586 ммоль), оцтової кислоти (0,15 мл) та диметилсульфоксиду (1,5 мл) при 57 °С. Через 60 хвил. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури та очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням 1,1'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(піразин-5,2-дііл))біс(метилен))біс(азетидин-3-олу).

Метод 6: 1,1'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-етилпіразин-5,2-дііл))біс(метилен))біс(азетидин-3-ол)



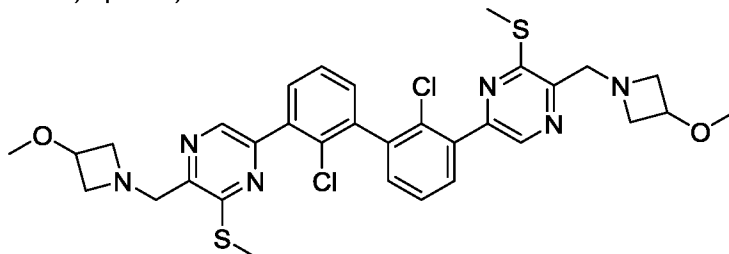
Перемішувану суміш 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-хлорпіразин-2-карбальдегіду) (84,2 мг, 0,167 ммоль), трибутил(вініл)станнану (390 мкл, 1,336 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (39 мг, 0,033 ммоль) у толуолі (2,0 мл) нагрівали до 110 °С. Через 37 хвил. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури та очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-35 % етилацетату у гексанах) з одержанням 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-вінілпіразин-2-карбальдегіду).

Суміш 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-вінілпіразин-2-карбальдегіду) (53,8 мг, 0,110 ммоль) та паладію на вугіллі (10 мас. %, 23,5 мг, 0,022 ммоль) у етанолі (2,0 мл) та тетрагідрофурані (1,0 мл) під тиском у одну атмосферу газоподібного водню при кімнатній температурі. Через 90 хвил. реакційну суміш фільтрували через целіт та упарювали при зниженому тиску з одержанням 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-етилпіразин-2-карбальдегіду).

Триацетоксиборгідрид натрію (43,1 мг, 0,204 ммоль) додавали до перемішуваної суміші 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-етилпіразин-2-карбальдегіду) (10 мг, 0,020 ммоль), 3-

гідроксизетидину гідрохлориду (22,3 мг, 0,204 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (53,2 мкл, 0,305 ммоль), оцтової кислоти (0,15 мл) та диметилсульфоксиду (1,5 мл) при 57 °С. Через 60 хвил. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури та очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням 1,1'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-етилпіразин-5,2-дііл)біс(метилен))біс(азетидин-3-олу).

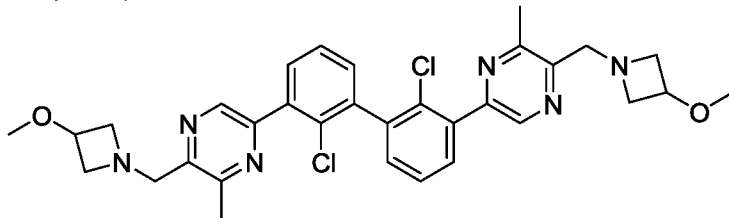
Метод 7: 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(2-((3-метоксиазетидин-1-іл)-метил)-3-(метилтіо)піразин)



Метантіолат натрію (72,3 мг, 1,03 ммоль) додавали до перемішуваної суміші 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-хлорпіразин-2-карбальдегіду) (104 мг, 0,206 ммоль) у N,N-диметилформаміді (2,0 мл) при кімнатній температурі. Через 20 хвилин додавали діетиловий ефір (20 мл) та етилацетат (20 мл). Органічний шар послідовно промивали водним розчином гідроксиду натрію (0,2 М, 30 мл) та водою (30 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску з одержанням 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-(метилтіо)піразин-2-карбальдегіду).

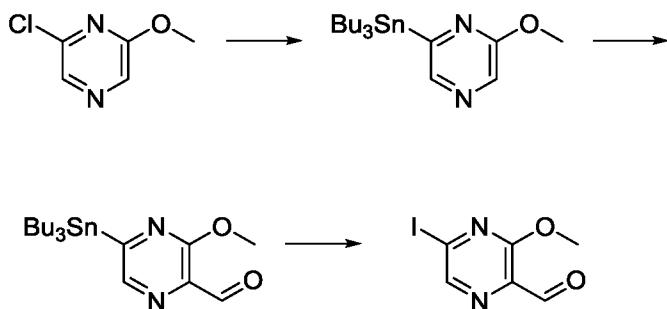
5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(2-((3-метоксиазетидин-1-іл)метил)-3-(метилтіо)піразин) був синтезований аналогічно методу 6 з використанням 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-(метилтіо)піразин-2-карбальдегіду) замість 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-етилпіразин-2-карбальдегіду) та з використанням 3-метоксиазетидину гідрохлориду замість гідрохлориду 3-гідроксизетидину.

Метод 8: 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(2-((3-метоксиазетидин-1-іл)-метил)-3-метилпіразин)



Енергійно перемішувану суміш 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-хлорпіразин-2-карбальдегіду) (60 мг, 0,12 ммоль), тетраметилолова (165 мкл, 1,19 ммоль) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) дихлориду (8,7 мг, 0,012 ммоль) у N,N-диметилформаміді (2,0 мл) нагрівали до 110 °С. Через 60 хвил. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури. За допомогою шприца відбирали аліквоту реакційної суміші (0,4 мл) та додавали до перемішуваної суміші гідрохлориду 3-метоксиазетидину (26,7 мг, 0,216 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіну (56,4 мкл, 0,324 ммоль) у N,N-диметилформаміді (1,5 мл) та оцтовій кислоті (0,15 мл) при 57 °С. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (45,7 мг, 0,217 ммоль). Через 60 хвил. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури та очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(2-((3-метоксиазетидин-1-іл)метил)-3-метилпіразину).

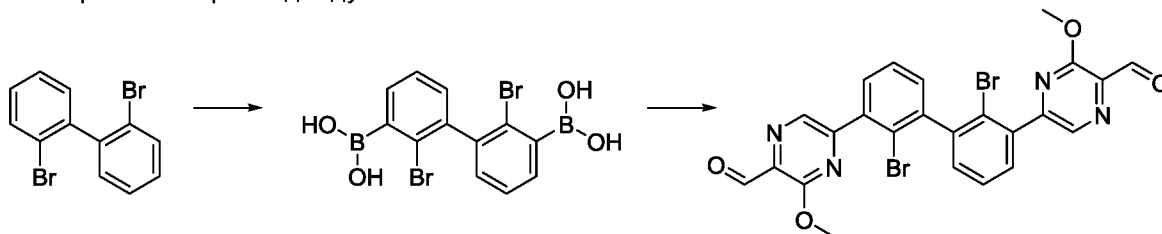
Метод 9: 1,1'-(((2,2'-дибром-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл)біс(метилен))біс(азетидин-3-ол)



Перемішувану суміш 2-хлор-6-метоксипіразину (2,00 г, 13,8 ммоль), гексабутилдіолова (8,74 мл, 17,3 ммоль) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) дихлориду (304 мг, 0,415 ммоль) у толуолі (22 мл) нагрівали до 115 °С. Через 18 год. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-10 % етилацетату у гексанах) з одержанням 2-метокси-6-(трибутилстаніл)піразину.

Розчин діізопропіламіду літію (2,0 М у тетрагідрофурані/гептані/етилбензолі, 2,4 мл, 4,8 ммоль) додавали впродовж 2 хвилин через шприц до перемішаного розчину 2-метокси-6-(трибутилстаніл)піразину (872 мг, 2,19 ммоль) у тетрагідрофурані (18 мл) при -78 °С. Через 100 хвил. через шприц додавали N,N-диметилформамід (846 мкл, 10,9 ммоль). Через 45 хвилин поспідовно додавали насичений водний розчин хлориду амонію (20 мл) та воду (20 мл), та отриману двофазну суміш нагрівали до кімнатної температури при інтенсивному перемішуванні. Додавали діетиловий ефір (125 мл) та органічний шар поспідовно промивали водою (50 мл) та сумішшю води та насиченого водного розчину хлориду амонію (1:1 об.:об., 100 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-10 % етилацетату у гексанах) з одержанням 3-метокси-5-(трибутилстаніл)піразин-2-карбальдегіду.

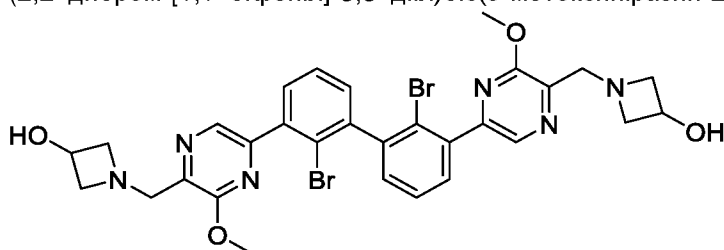
До перемішаного розчину додавали йод (79,1 мг, 0,312 ммоль) з одержанням 3-метокси-5-(трибутилстаніл)піразин-2-карбальдегіду (133 мг, 0,312 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) при кімнатній температурі у темноті. Через 15 год. додавали тіосульфат натрію (20 мг) та упарювали отриману суміш при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-20 % метанолу у дихлорметані) з одержанням 5-йод-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду.



Розчин н-бутиллітію (1,94 М у циклогексані, 19,8 мл, 38,5 ммоль) додавали впродовж 2 хвилин через шприц до перемішаного розчину 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (6,49 мл, 38,5 ммоль) у тетрагідрофурані (64 мл) при 0 °С. Через 10 хвилин отриману суміш охолоджували до -78 °С впродовж 15 хвилин. Впродовж 2 хвил. за допомогою шприца додавали триізопропілборат (14,8 мл, 64,1 ммоль). Через 8 хвил. через полу голку впродовж 5 хвил. додавали розчин 2,2'-дибром-1,1'-біфенілу (2,00 г, 6,41 ммоль) у тетрагідрофурані (15 мл) при -78 °С. Через 3,5 години через шприц впродовж 5 хвилин додавали триізопропілборат (7,40 мл, 32,1 ммоль), та отриманій суміші давали нагрітися до -45 °С впродовж 15,5 год. Додавали водний розчин хлориду водню (1 М, 100 мл), та отриману двофазну суміш нагрівали до кімнатної температури. Водний шар екстрагували етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари екстрагували водним розчином гідроксиду натрію (4×100 мл). До об'єднаних основних водних шарів додавали концентровану соляну кислоту доти, поки рН об'єднаних шарів не досяг 1, та отримані об'єднані водні шари екстрагували етилацетатом (3×250 мл). Об'єднані органічні шари, отримані у результаті цієї екстракції, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску з одержанням (2,2'-дибром-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)диборонової кислоти.

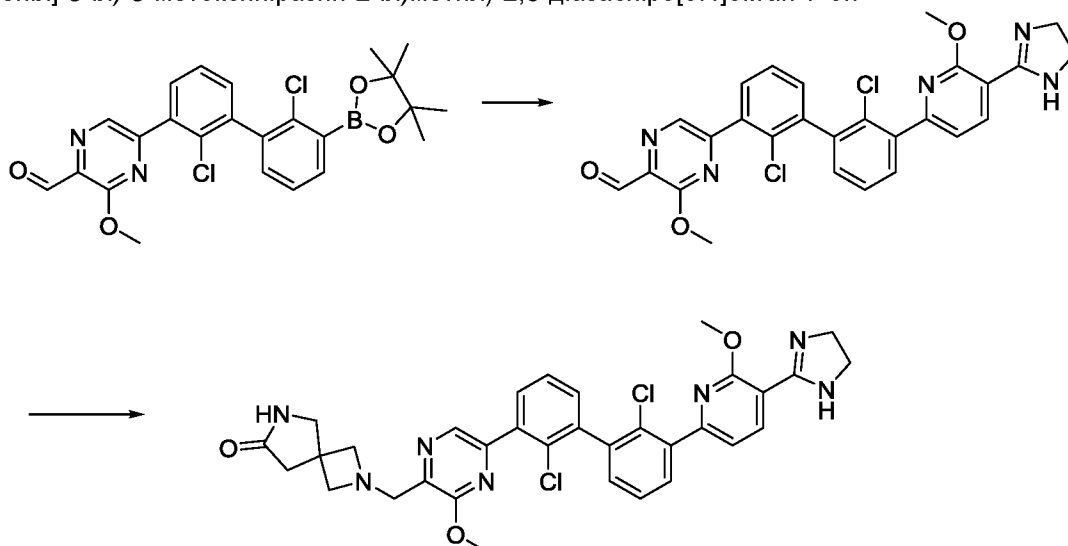
Перемішувану суміш (2,2'-дибром-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)диборонової кислоти (40 мг, 0,100 ммоль), 5-йод-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (52,9 мг, 0,200 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (12 мг, 0,010 ммоль) та насиченого водного розчину карбонату натрію (400 мкл) у 1,2-диметоксиетані (2,0 мл) нагрівали до 100 °С. Через 2 год.

отриману суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали етилацетат (30 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-35 % етилацетату у гексанах) з одержанням



1,1'-(((2,2'-дибром-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл)біс(метилен))біс(азетидин-3-ол) був синтезований аналогічно методу 6 з використанням 5,5'-(2,2'-дибром-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-2-карбальдегіду) замість 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-етилпіразин-2-карбальдегіду).

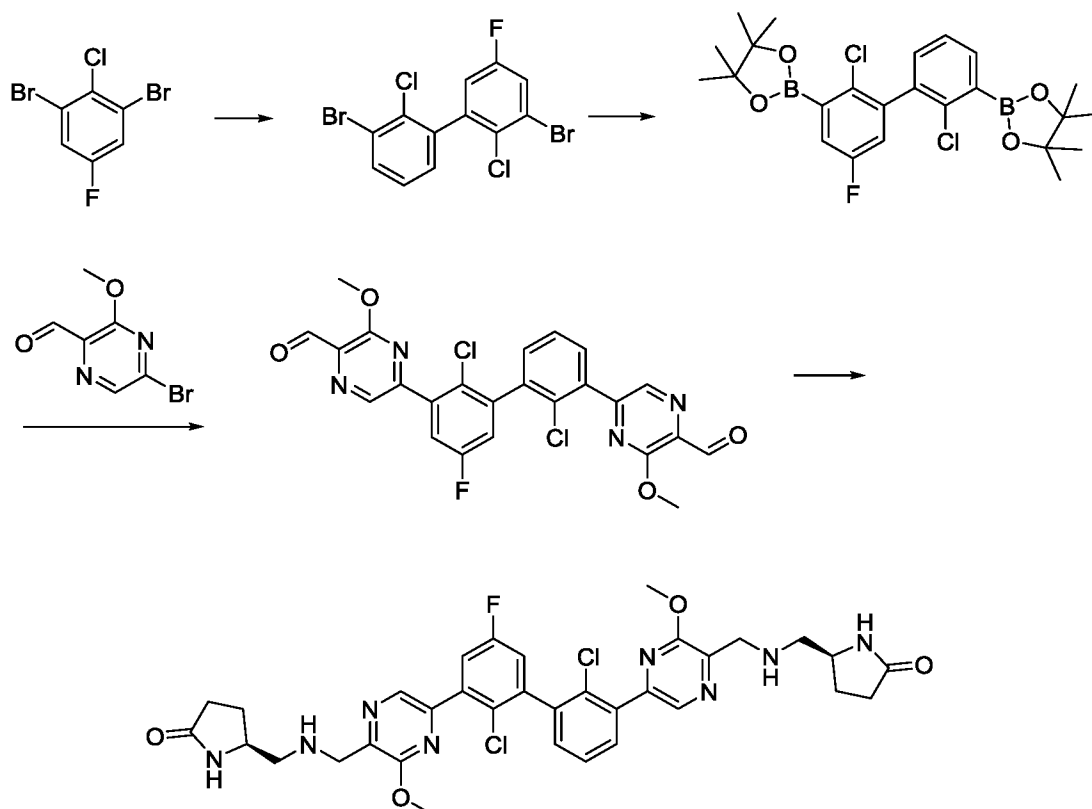
Метод 10: 2-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-6-метоксипіридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-он



Енергійно перемішувану суміш 5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (35 мг, 0,072 ммоль), 6-хлор-3-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-метоксипіридину (32 мг, 0,15 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію (II) (3 мг, 0,004 ммоль) та насиченого водного розчину карбонату натрію (180 мкл) у 1,4-діоксані (1,5 мл) нагрівали до 105 °С. Через 60 хвил. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали етилацетат (30 мл), та органічний шар промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску з одержанням 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-6-метоксипіридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду.

2-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-6-метоксипіридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-он був синтезований аналогічно методу 6 з використанням 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-6-метоксипіридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду замість 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-етилпіразин-2-карбальдегіду) та з використанням 2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-ону гідрохлориду замість 3-гідроксиазетидину гідрохлориду.

Метод 11: (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-5-фтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метокси-піразин-5,2-дііл)біс(метилен))біс(азанедііл)біс(метилен))біс(піролідин-2-он)



Перемішувану суміш 1,3-дибром-2-хлор-5-фторбензолу (1,08 г, 3,75 ммоль, (3-бром-2-хлорфеніл)боронової кислоти (0,420 г, 1,79 ммоль, водного розчину карбонату натрію (2,0 М, 5,35 мл, 10,71 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (103,15 мг, 0,089 ммоль) у 1,4-діоксані (7 мл) нагрівали до 105 °С у термостаті. Через 60 хвил. отриманій суміші давали остигнути до кімнатної температури. Додавали етилацетат (30 мл), та промивали органічний шар сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-10 % етилацетату у гексані) з одержанням 3,3'-дибром-2,2'-дихлор-5-фтор-1,1'-біфенілу.

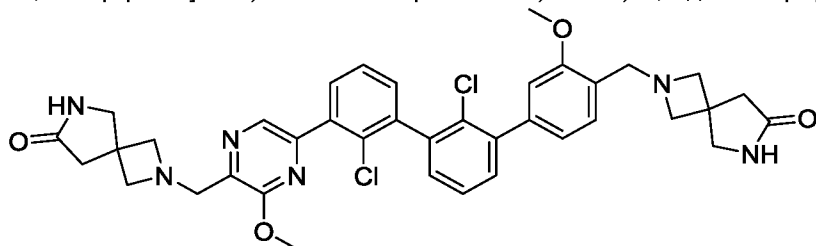
Перемішувану суміш 3,3'-дибром-2,2'-дихлор-5-фтор-1,1'-біфенілу (0,443 г, 1,11 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолану) (0,705 г, 2,78 ммоль), ацетату калію (0,545 г, 5,55 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) дихлориду (0,041 г, 0,056 ммоль) у діоксані (4 мл) нагрівали до 100 °С в термостаті. Через 90 хвил. отриманій суміші давали остигнути до кімнатної температури та фільтрували через шар целіту, промивали EtOAc (10 мл) та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-50 % етилацетату у гексані) з одержанням 2,2'-(2,2'-дихлор-5-фтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану).

Перемішувану суміш 2,2'-(2,2'-дихлор-5-фтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану) (53 мг, 0,107 ммоль), 5-бром-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (49 мг, 0,226 ммоль), водного розчину карбонату натрію (2,0 М, 323 мкл, 0,645 ммоль) та хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію (II) (4 мг, 0,005 ммоль) у 1,4-діоксані (0,5 мл) нагрівали до 105 °С у термостаті. Через 60 хвил. отриманій суміші давали остигнути до кімнатної температури. Додавали етилацетат (5 мл), та органічний шар промивали сольовим розчином (2 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску з одержанням 5,5'-(2,2'-дихлор-5-фтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-2-карбальдегіду).

N,N-діізопропілетиламін (76 мкл, 0,430 ммоль) через шприц додавали до перемішуваної суміші 5,5'-(2,2'-дихлор-5-фтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-2-карбальдегіду) (15 мг, 0,029 ммоль) та (S)-5-(амінометил)піролідін-2-ону гідрохлориду (44 мг, 0,290 ммоль) у диметилсульфоксиді (1 мл) при кімнатній температурі. Через 10 хвил. додавали триацетоксиборгідрид натрію (62 мг, 0,290 ммоль) у вигляді твердої речовини, та отриману суміш нагрівали до 60 °С у термостаті. Через 30 хвил. отриманій суміші давали остигнути до кімнатної температури. Суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням (5S,5'S)-

5,5'-((((2,2'-дихлор-5-фтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл)біс(метилен))біс(азандііл))-біс(метилен))біс(піролідин-2-ону).

Метод 12: 2-((5-(2,2'-дихлор-3"-метокси-4"-((7-оксо-2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-іл)метил)-[1,1':3,1"-терфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-он

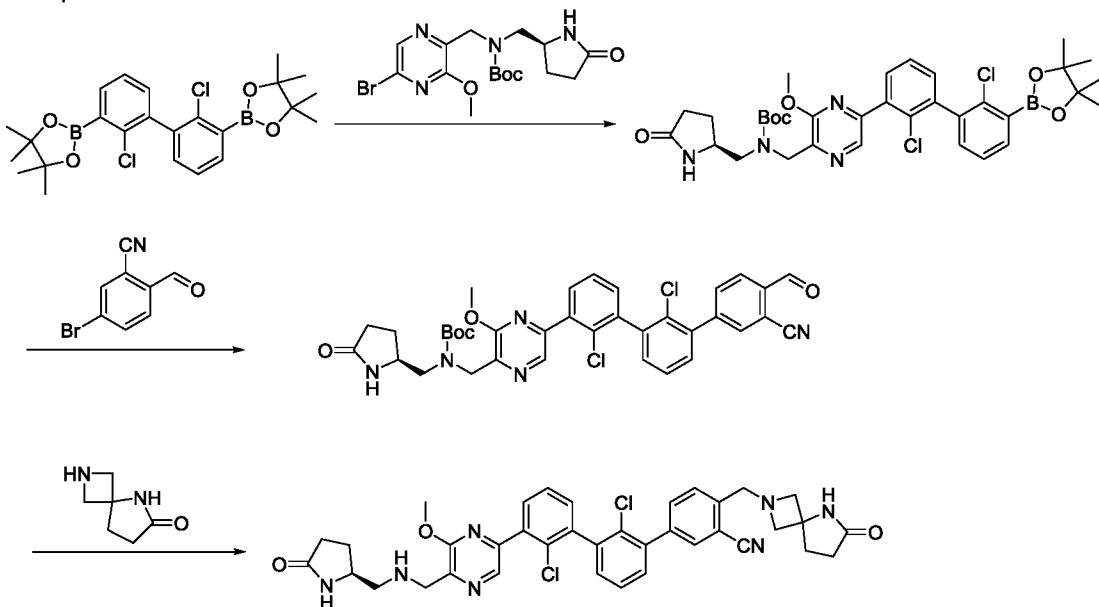


5

2-((5-(2,2'-дихлор-3"-метокси-4"-((7-оксо-2,6-діазаспіро[3.4]октан-2-іл)метил)-[1,1':3,1"-терфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-он був синтезований аналогічно 2-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-6-метоксипіридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)-2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-ону (Метод 10) з використанням 4-бром-2-метоксибензальдегіду замість 6-хлор-3-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл)-2-метоксипіридину.

10

Метод 13: (S)-2',2"-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((5-оксопіролідин-2-іл)метил)аміно)-метил)піразин-2-іл)-4-((6-оксо-2,5-діазаспіро[3.4]октан-2-іл)метил)-[1,1':3,1"-терфеніл]-3-карбонітрил



15

2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан) (302 мг, 0,64 ммоль) та трет-бутил-(S)-((5-бром-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідин-2-іл)метил)карбамат (220 мг, 0,53 ммоль) суспендували у 1,4-діоксані (2 мл) та H₂O (0,3 мл), додавали карбонат калію (95 мг, 0,69 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (61 мг, 0,05 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °С. Через 90 хвил. РХМС показала майже повне перетворення. Суміш фільтрували через тонкий шар целіту, промивали EtOAc. Фільтрат розділяли між EtOAc та сольовим розчином. Органічний шар упарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи гексани/EtOAc як елюент, з одержанням трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідин-2-іл)метил)карбамату.

20

25

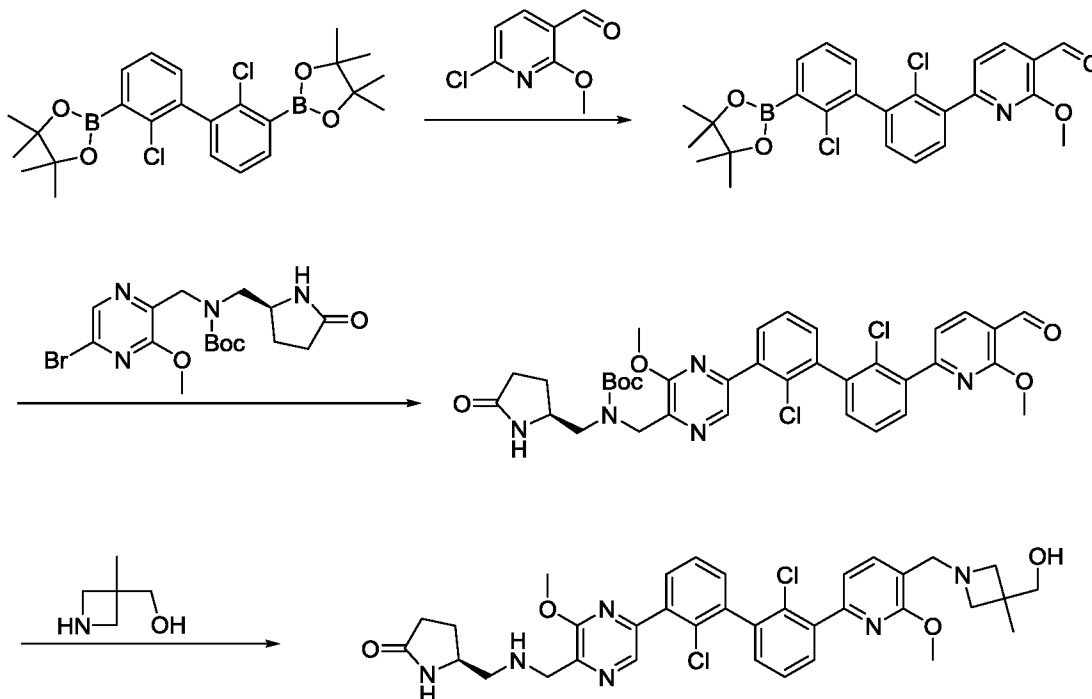
Трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідин-2-іл)метил)карбамат (100 мг, 0,15 ммоль) та 5-бром-2-формілбензонітрил (53 мг, 0,25 ммоль) суспендували у 1,4-діоксані (5 мл) та H₂O (0,5 мл), додавали карбонат калію (22,3 мг, 0,16 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (34,3 мг, 0,03 ммоль). Суміш нагрівали при 85 °С. Через 20 хвил. РХМС показала майже повне перетворення. Суміш фільтрували через тонкий шар целіту, промивали EtOAc. Фільтрат розділяли між EtOAc та сольовим розчином. Органічний шар упарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи гексани/EtOAc як елюент, з одержанням трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-

30

ціано-4"-форміл-[1,1':3',1"-терфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідин-2-іл)метил)карбамату.

Зазначену у заголовку сполуку синтезували у відповідності із загальною методикою відновного амінування G.

- 5 Метод 14: (S)-5-(((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-((3-(гідроксиметил)-3-метилазетидин-1-іл)метил)-6-метоксипіридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)аміно)-метил)піролідин-2-он



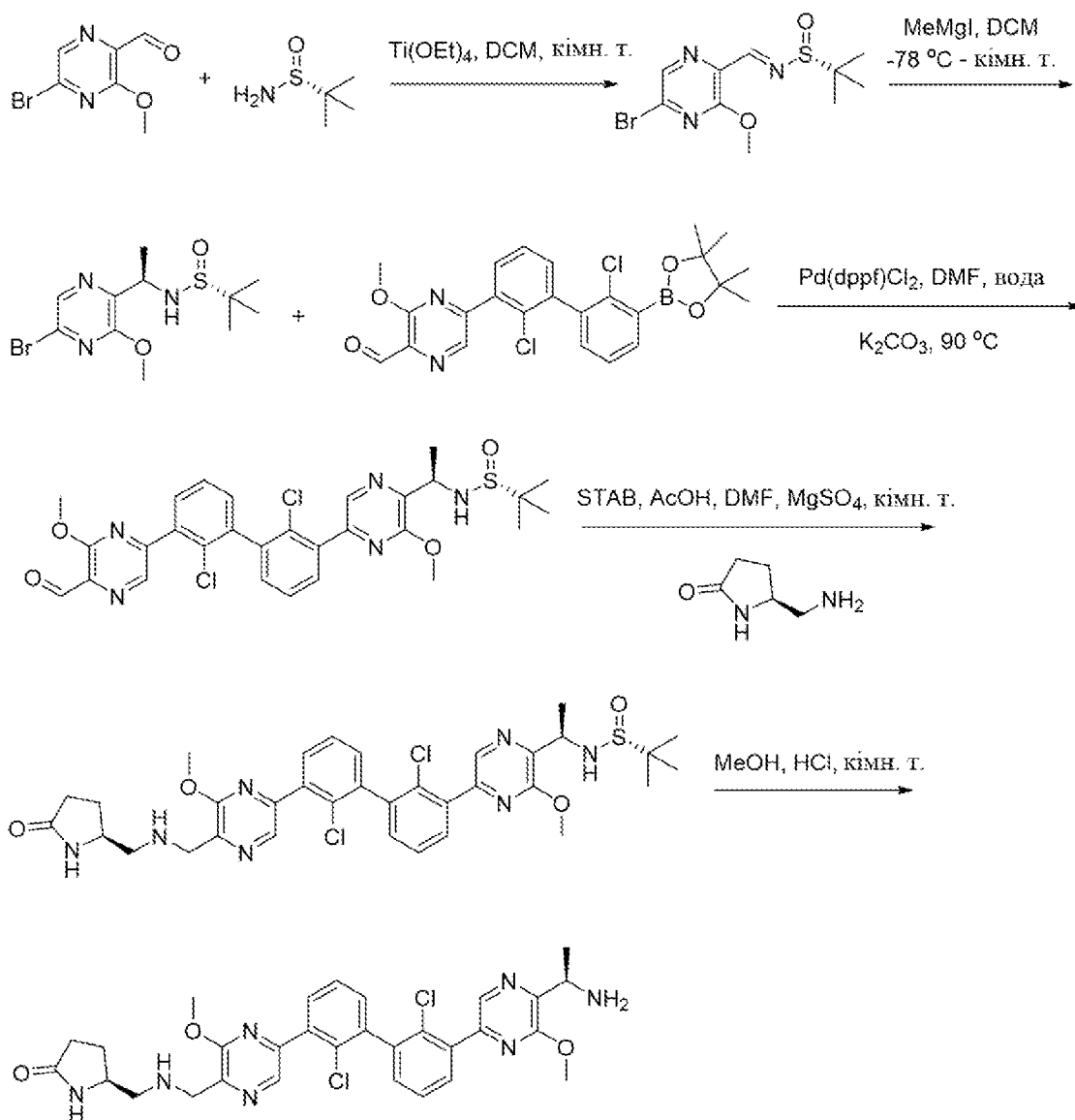
- 10 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан) (3,32 г, 7,00 ммоль) та 6-хлор-2-метоксинікотинальдегід (1 г, 5,83 ммоль) суспендували у 1,4-діоксані (18 мл) та H₂O (2,4 мл), додавали карбонат калію (1,05 г, 7,58 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (0,67 г, 0,58 ммоль). Суміш нагрівали при 84 °С. Через 90 хвил. РХМС показала майже повне перетворення. Суміш фільтрували через тонкий шар целіту, промивали EtOAc. Фільтрат розділяли між EtOAc та сольовим розчином. Органічний шар

- 15 упарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи гексани/EtOAc як елюент, з одержанням 6-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-2-метоксинікотинальдегід.
- 20 6-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-2-метоксинікотинальдегід (423 мг, 0,87 ммоль) та трет-бутил-(S)-((5-бром-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідин-2-іл)метил)карбамат (330 мг, 0,79 ммоль) суспендували у 1,4-діоксані (3 мл) та H₂O (0,6 мл), додавали карбонат калію (132 мг, 0,95 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (92 мг, 0,08 ммоль). Суміш нагрівали при 84 °С. Через 90 хвил. РХМС показала майже повне перетворення. Суміш фільтрували через тонкий шар целіту, промивали EtOAc. Фільтрат розділяли між EtOAc та сольовим розчином. Органічний шар

- 25 упарювали в вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи гексани/EtOAc як елюент, з одержанням трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідин-2-іл)метил)карбамату.

- 30 Зазначену у заголовку сполуку синтезували у відповідності із загальною методикою відновного амінування G з наступним стандартним зняттям Вос-захисту за допомогою TFA.

Метод 15: (S)-5-(((5-(3'-(5-((R)-1-аміноетил)-6-метоксипіразин-2-іл)-2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)аміно)метил)піролідин-2-он



У висушену у сушильній шафі посудину на 40 мл при кімнатній температурі додавали 5-бром-3-метоксипіразин-2-карбальдегід, дихлорметан (0,5 М) та (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (1,0 екв.). Потім у посудину додавали тетраетилат титану (2,0 екв.). Суміш перемішували впродовж ночі перед розведенням розчином бікарбонату натрію. Вміст посудини фільтрували через целіт та промивали фільтрат один раз водою та один раз сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт гексанів/етилацетату, з одержанням (R,E)-N-((5-бром-3-метоксипіразин-2-іл)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід.

У висушену у сушильній шафі посудину на 40 мл додавали (R,E)-N-((5-бром-3-метоксипіразин-2-іл)метил)-2-метилпропан-2-сульфінамід та дихлорметан (0,1 М) при кімнатній температурі. Суміш охолоджували до -78°C та краплинами додавали метилмагнійїодид (1М у тетрагідрофурани, 1,6 екв.). Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури та зупиняли реакцію додаванням водного розчину хлориду амонію, один раз промивали водою та один раз промивали сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт гексанів/етилацетату, з одержанням (R)-N-((R)-1-(5-бром-3-метоксипіразин-2-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід та (R)-N-((S)-1-(5-бром-3-метоксипіразин-2-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід.

У висушену у печі посудину на 40 мл додавали (R)-N-((R)-1-(5-бром-3-метоксипіразин-2-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід, 5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-карбальдегід (1,0 екв.), карбонат калію (2,0 екв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (10 мол. %), диметилформамід (0,2 М) та воду (10 об. %). Вміст

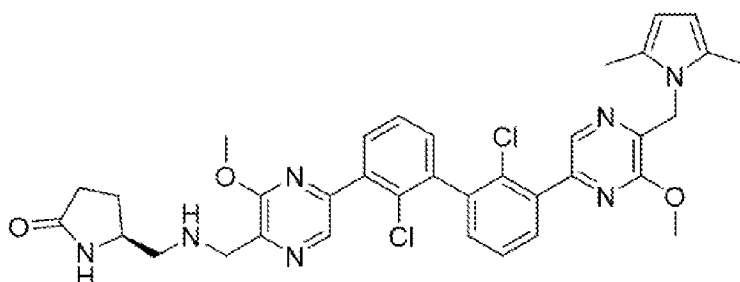
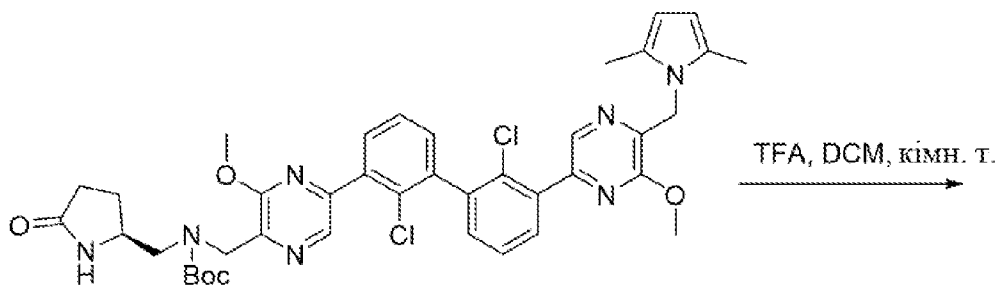
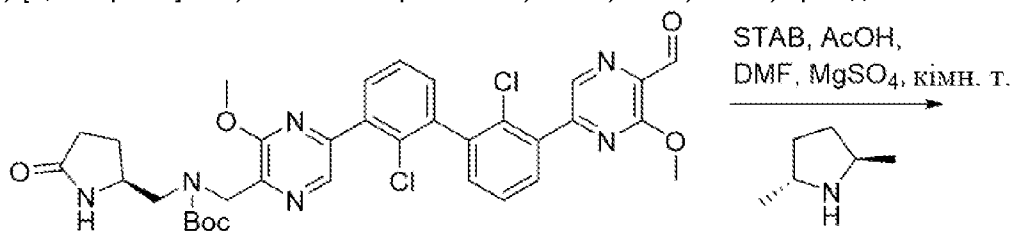
посудини продували азотом впродовж 30 секунд, потім нагрівали до 90 °C впродовж 45 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли етилацетатом та фільтрували через целіт. Фільтрат промивали один раз водою та один раз сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували та упарювали. Залишок очищали за допомогою

хроматографії на силікагелі з градієнтом метанолу/дихлорметану з одержанням (R)-N-((R)-1-(5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід.

(S)-5-(амінометил)піролідін-2-он (3 екв.) піддавали взаємодії з (R)-N-((R)-1-(5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамідом у відповідності з методом відновного амінування С, з одержанням (R)-N-((R)-1-(5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопіролідін-2-іл)метил)аміно)метил)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід.

У висушену у сушильній шафі посудину на 20 мл додавали (R)-N-((R)-1-(5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((S)-5-оксопіролідін-2-іл)метил)аміно)метил)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)етил)-2-метилпропан-2-сульфінамід, метанол та 4М HCl у діоксані (2,0 екв.). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин, після чого упарювали та очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням (S)-5-(((5-(3'-(5-((R)-1-аміноетил)-6-метоксипіразин-2-іл)-2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)аміно)метил)піролідін-2-ону.

Метод 16: (S)-5-(((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-((2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)метил)-6-метокси-піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)аміно)метил)піролідін-2-он

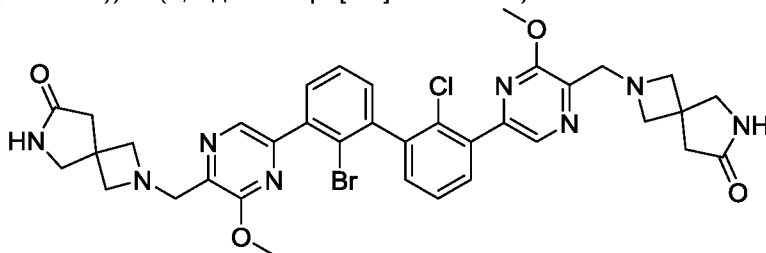


Трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідін-2-іл)метил)карбамат піддавали взаємодії з (2R,5R)-2,5-диметилпіролідіном (3,0 еквів.) у відповідності з методом відновного амінування С з одержанням небажаного трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-((2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)метил)-6-метоксипіразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідін-2-іл)метил)карбамату.

У висушену у сушильній шафі посудину на 40 мл додавали трет-бутил-(S)-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-((2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)метил)-6-метоксипіразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)((5-оксопіролідін-2-іл)метил)карбамат, дихлорметан (0,5 М) та

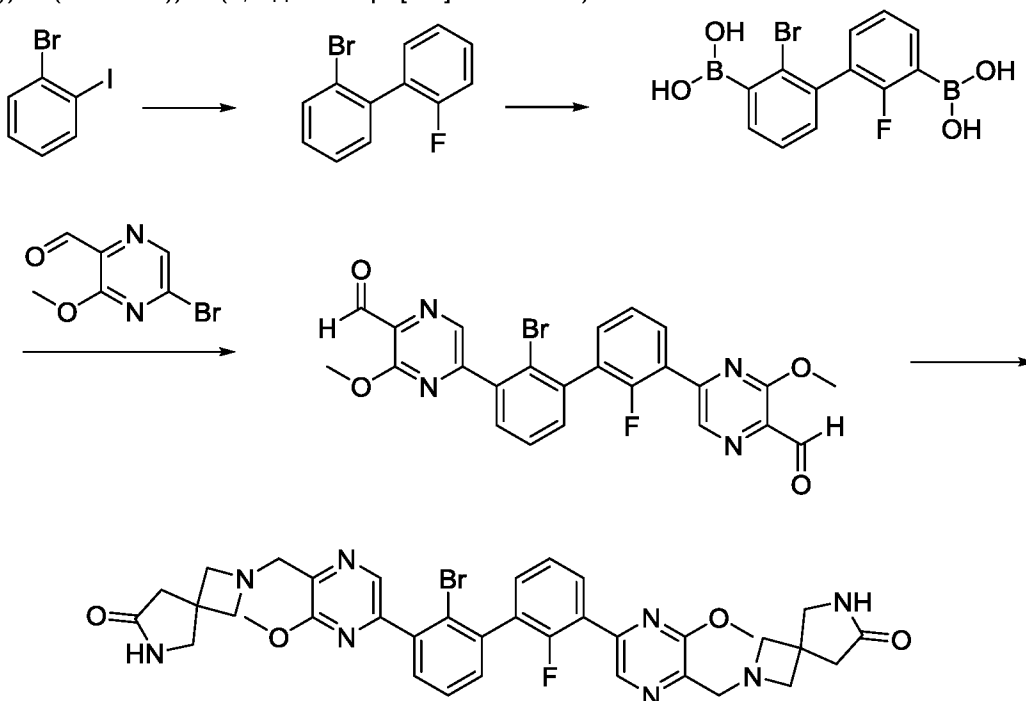
трифтороцтову кислоту (10 екв.) при кімнатній температурі. Суміш перемішували впродовж 30 хвилин, після чого упарювали та очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням (S)-5-((((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-((2,5-диметил-1Н-пірол-1-іл)метил)-6-метоксипіразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)аміно)метил)піролідин-2-ону.

5 Метод 17: 2,2'-(((2-бром-2'-хлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл))-біс(метилен))біс(2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-он)



10 2,2'-(((2-бром-2'-хлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл))біс(метилен))-біс(2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-он) синтезували аналогічно методу 18 з використанням (2-хлорфеніл)боронової кислоти замість (2-фторфеніл)боронової кислоти.

Метод 18: 2,2'-(((2-бром-2'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл))біс(метилен))біс(2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-он)



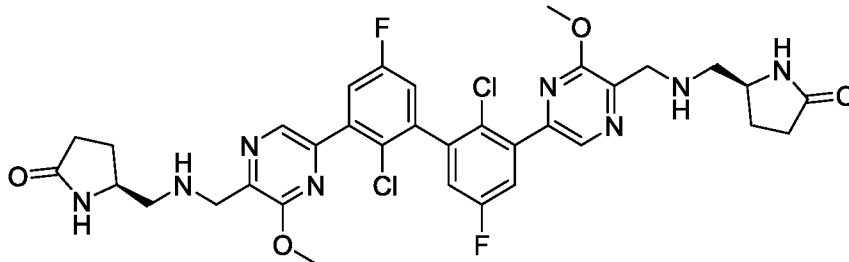
15 Перемішувану суміш 1-бром-2-йодбензолу (0,6 г, 4,29 ммоль), (2-фторфеніл)боронової кислоти (1,213 г, 4,29 ммоль, карбонату калію (1,48 г, 10,72 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,149 г, 0,129 ммоль) у диметоксиетані (12,88 мл) та воді (1,72 мл) нагрівали до 95 °С у термостаті. Через 60 хвил. отриманій суміші давали остигнути до кімнатної температури. Додавали етилацетат (50 мл), та промивали органічний шар сольовим розчином (25 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали при

20 зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-10 % етилацетату у гексані) з одержанням 2-бром-2'-фтор-1,1'-біфенілу.
 25 Розчин N-бутиллітію (3,42 мл, 2,5 М у гексані, 8,56 ммоль) через шприц додавали до перемішуваного 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (1,44 мл, 8,56 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (10,70 мл) при 0 °С. Отриману суміш перемішували 10 хвил. та охолоджували до -78 °С. Додавали триізопропілборат (3,29 мл, 14,27 ммоль) та перемішували впродовж 8 хвил. Через шприц додавали 2-бром-2'-фтор-1,1'-біфеніл та повільно нагрівали суміш до кімнатної температури впродовж ночі. Додавали 1М HCl (25 мл), екстрагували етилацетатом (3 x 25 мл), екстрагували 1М NaOH (25 мл), двічі 0,5 N NaOH, підкисляли концентрованою HCl до рН 1, екстрагували етилацетатом (3x35 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску з одержанням (2-бром-2'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)дидіборонової кислоти.

Перемішувану суміш (2-бром-2'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)диборонової кислоти (0,263 г, 0,776 ммоль), 5-бром-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (0,506 г, 2,33 ммоль), карбонату калію (1,48 г, 10,72 ммоль), водного розчину карбонату натрію (2,0 М, 3,16 мл, 6,21 ммоль) та хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію (II) (0,031 г, 0,039 ммоль) у диметоксигетані (4 мл) нагрівали до 100 °С у термостаті. Через 60 хвил. отриманій суміші давали остигнути до кімнатної температури. Додавали етилацетат (40 мл), та промивали органічний шар сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-50 % етилацетату у гексанах) з одержанням 5,5'-(2-бром-2'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-2-карбальдегіду).

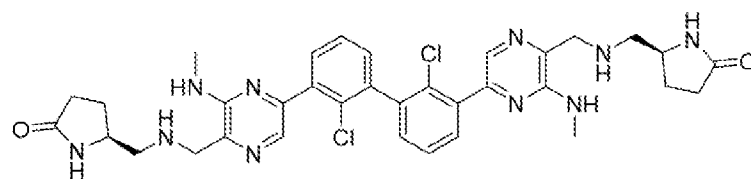
N,N-діізопропілетиламін (79 мкл, 0,453 ммоль) через шприц додавали до перемішуваної суміші 5,5'-(2-бром-2'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-2-карбальдегіду) (15,8 мг, 0,030 ммоль) та 2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-он 4-метилбензолсульфонату (90 мг, 0,302 ммоль) у диметилсульфоксиді (1 мл) при кімнатній температурі. Через 10 хвил. додавали триацетоксиборгідрид натрію (64 мг, 0,302 ммоль) у вигляді твердої речовини, та отриману суміш нагрівали до 60 °С у термостаті. Через 30 хвил. отриманій суміші давали остигнути до кімнатної температури. Суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням 2,2'-(((2-бром-2'-фтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл))біс(метилен))біс(2,6-діазаспіро[3.4]октан-7-ону).

Метод 19: (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-5,5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл))біс(метилен))біс(азанедііл))біс(метилен))біс(піролідін-2-он)

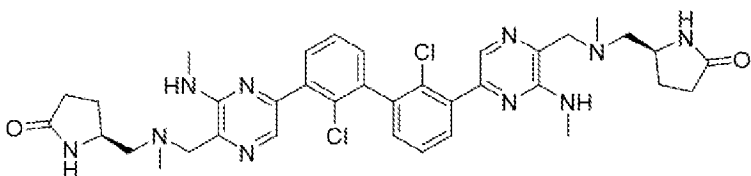


(5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-5,5'-дифтор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл))біс(метилен))біс(азанедііл))біс(метилен))біс(піролідін-2-он) синтезували аналогічно методу 11 з використанням 2-(3-бром-2-хлор-5-фторфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану замість (3-бром-2-хлорфеніл)боронової кислоти.

Метод 20: (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-(метиламіно)-піразин-5,2-дііл))біс(метилен))біс(метилазандіілазандііл))біс(метилен))біс(піролідін-2-он)

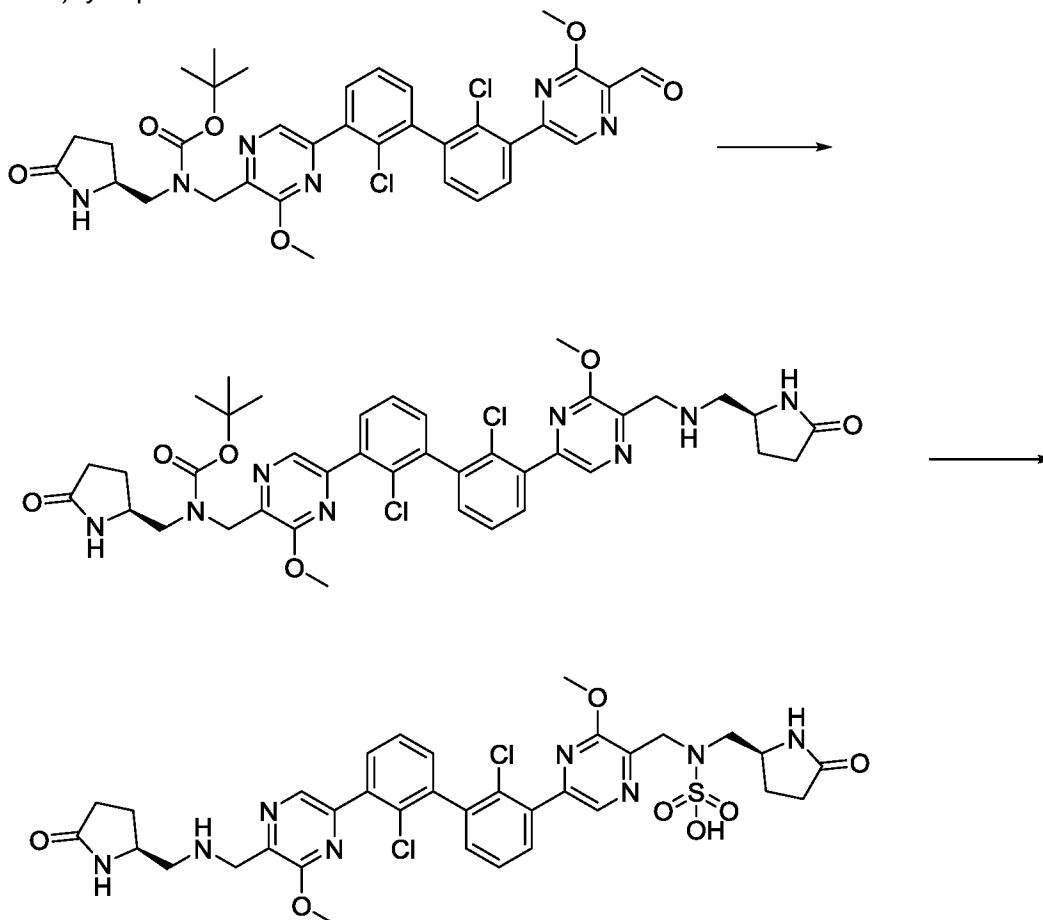


1. параформальдегід
DMF, AcOH
2. STAB
3. борогідрид натрію



У висушену у сушильній шафі посудину на 40 мл додавали (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-(метиламіно)піразин-5,2-дііл))біс(метилен))біс(азандііл))біс(метилен))біс(піролідін-2-он), параформальдегід (10 екв.), сульфат магнію (2,0 екв.), диметилформамід (0,2 М) та оцтову кислоту (10 екв.) при кімнатній температурі. Суміш інтенсивно перемішували впродовж 30 хвилин перед додаванням триацетоксиборгідриду натрію (10 екв.). Через 30 хвилин додавали борогідрид натрію (1,0 екв.), та суміш перемішували ще 1 годину. Суміш очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням (5S,5'S)-5,5'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-(метиламіно)піразин-5,2-дііл))біс(метилен))біс(метилазандіілазандііл))біс(метилен))біс(піролідін-2-ону).

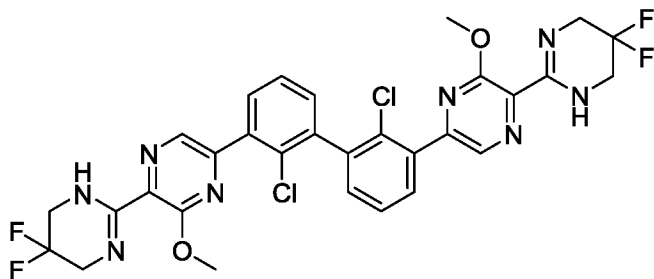
Метод 21: ((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((((S)-5-оксопіролідин-2-іл)метил)аміно)метил)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил) (((S)-5-оксопіролідин-2-іл)метил)сульфамінова кислота



Триацетоксиборгідрид натрію (122 мг, 0,577 ммоль) додавали до перемішуваної суміші трет-бутил-((5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил) ((5-оксопіролідин-2-іл)метил)карбамату (200 мг, 0,288 ммоль), (S)-5-(амінометил)піролідин-2-ону гідрохлориду (87 мг, 0,58 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (200 мкл, 1,2 ммоль) та оцтової кислоти (33 мкл, 0,58 ммоль) у дихлорметані (4,0 мл) при кімнатній температурі. Через 75 хвил. додавали водний розчин гідроксиду натрію (2 М, 1,5 мл) та отриману суміш інтенсивно перемішували. Через 10 хвилин послідовно додавали насичений водний розчин карбонату натрію (3,0 мл), воду (10 мл) та дихлорметан (15 мл). Отриману суміш перемішували та шари розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3×15 мл), та об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-15 % метанолу у дихлорметані) з одержанням трет-бутил-((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((((S)-5-оксопіролідин-2-іл)метил)аміно)метил)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил) (((S)-5-оксопіролідин-2-іл)метил)карбамату.

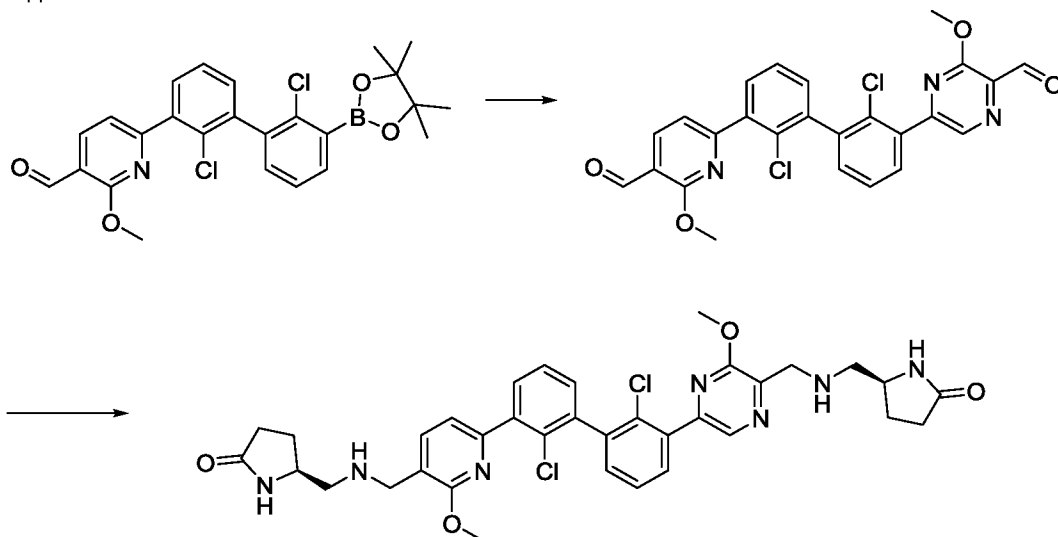
Хлорсульфонову кислоту (9,6 мкл, 0,060 ммоль) через шприц додавали до перемішуваної суміші трет-бутил-((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((((S)-5-оксопіролідин-2-іл)метил)аміно)метил)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил) (((S)-5-оксопіролідин-2-іл)метил)карбамату (43 мг, 0,055 ммоль) та триетиламіну (27 мкл, 0,19 ммоль) у дихлорметані (1,0 мл) при 0 °C. Через 5 хвил. отриману суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 40 хвилин додавали трифтороцтову кислоту (1,0 мл). Через 30 хвил. отриману суміш упарювали при зниженому тиску та очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням ((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((((S)-5-оксопіролідин-2-іл)метил)аміно)метил)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил) (((S)-5-оксопіролідин-2-іл)метил)сульфамінової кислоти.

Метод 22: 2,2'-((2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл))-біс(5,5-дифтор-1,4,5,6-тетрагідропіримідин)



2,2-дифторпропан-1,3-діаміну дигідрохлорид (22,2 мг, 0,121 ммоль) додавали до інтенсивно перемішуваної суміші 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-2-карбальдегіду) (10 мг, 0,020 ммоль) та карбонату калію (33,5 мг, 0,242 ммоль) у тетрагідрофурани (0,7 мл) та етанолі (1,3 мл) при кімнатній температурі, та нагрівали отриману суміш до 80 °С. Через 20 хвилин отриману суміш охолоджували до кімнатної температури впродовж 5 хвилин та додавали N-бромсукцинімід (28,8 мг, 0,162 ммоль). Через 45 хвил. отриману суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-метоксипіразин-5,2-дііл)біс(5,5-дифтор-1,4,5,6-тетрагідропіримідину).

Метод 23: (S)-5-(((6-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-(((S)-5-оксopолідин-2-іл)метил)-аміно)метил)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-2-метоксипіридин-3-іл)метил)аміно)метил)-піролідин-2-он



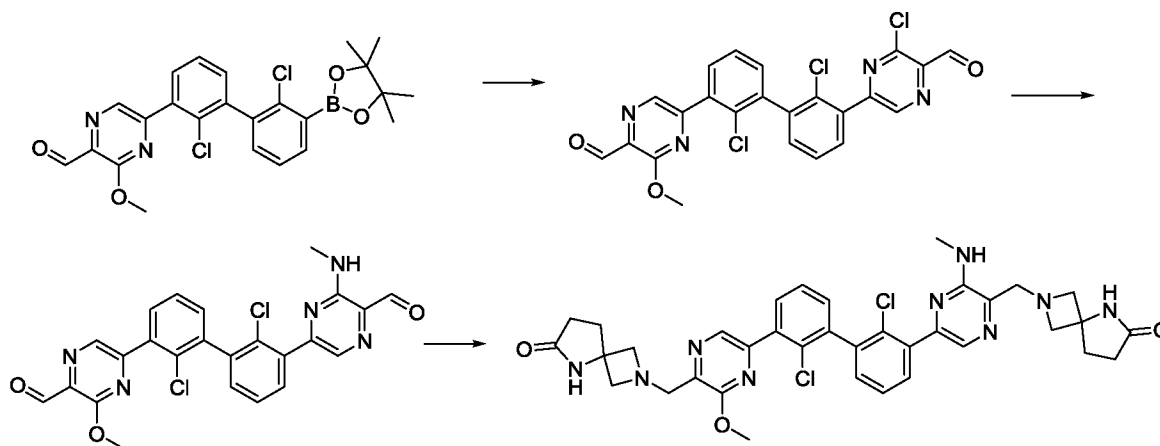
Енергійно перемішувану суміш 6-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-2-метоксинікотинальдегіду (1,00 г, 2,07 ммоль), 5-бром-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (672 мг, 3,10 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію (II) (81,3 мг, 0,103 ммоль) та насиченого водного розчину карбонату натрію (5,16 мл) у 1,4-діоксані (15 мл) нагрівали до 85 °С. Через 60 хвилин отриману суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали етилацетат (100 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином (60 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-50 % етилацетату у гексанах) з одержанням 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метокси-піразин-2-карбальдегіду.

Триацетоксисборгїдрид натрію (1,21 г, 5,71 ммоль) додавали до інтенсивно перемішуваної суміші 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (565 мг, 1,14 ммоль), (S)-5-(амінометил)піролідин-2-ону (392 мг, 3,431 ммоль) та оцтової кислоти (65 мкл, 1,1 ммоль) у дихлорметані (25 мл) при кімнатній температурі. Через 60 хвил. додавали водний розчин гідроксиду натрію (2 М, 10 мл) та отриману двофазну суміш інтенсивно перемішували. Через 2 хвилин послідовно додавали насичений водний розчин карбонату натрію (8 мл), воду (50 мл) та сольовий розчин (20 мл). Водний шар екстрагували дихлорметаном (2×100 мл), та об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували через целіт та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-20 % метанолу у дихлорметані) з

одержанням (S)-5-((((6-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((((S)-5-оксопіролідин-2-іл)метил)аміно)-метил)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-2-метоксипіридин-3-іл)метил)аміно)метил)піролідин-2-он. Послідовно додавали ацетонітрил (15 мл) та метанол (15 мл) для розчинення гелю. Додавали трифтороцтову кислоту (0,4 мл) та отриману суміш енергійно перемішували. Через 1 хвил.

5 отриману суміш упарювали при зниженому тиску. Залишок ліофілізували з суміші ацетонітрилу та води (1:1 об.:об., 30 мл) з одержанням (S)-5-((((6-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((((S)-5-оксопіролідин-2-іл)метил)аміно)метил)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-2-метоксипіридин-3-іл)метил)аміно)метил)піролідин-2-ону у вигляді його біс(2,2,2-трифторацетатної) солі.

10 Метод 24: 2-((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-(метиламіно)-5-((6-оксо-2,5-діазаспіро[3.4]октан-2-іл)метил)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)-2,5-діазаспіро[3.4]октан-6-он



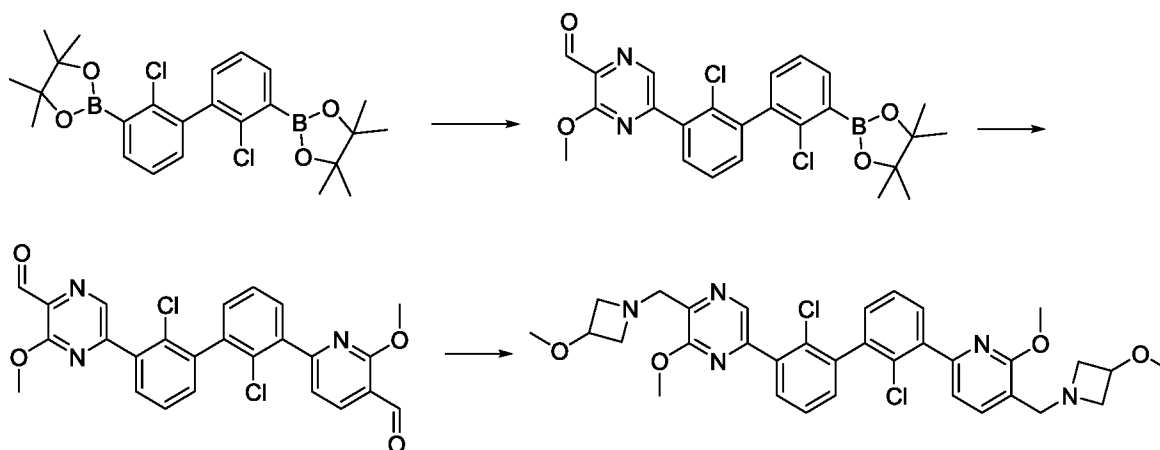
Енергійно перемішувану суміш 5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (526 мг, 1,08 ммоль), 3,5-дихлорпіразин-2-карбальдегіду (288 мг, 1,63 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію (II) дихлориду (63 мг, 0,087 ммоль) та карбонату цезію (1,06 г, 3,25 ммоль) у 1,4-діоксані (11 мл) та воді (1,8 мл) нагрівали до 100 °С. Через 60 хвил. отриману суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-70 % етилацетату у гексанах) з одержанням 3-хлор-5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піразин-2-карбальдегіду.

Перемішувану суміш 3-хлор-5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)піразин-2-карбальдегіду (81,0 мг, 0,162 ммоль) та розчину метиламіну (2,0 М у тетрагідрофурані, 3,0 мл, 6,0 ммоль) нагрівали до 70 °С. Через 60 хвилин

25 послідовно додавали оцтову кислоту (0,4 мл) та воду (1,0 мл) та отриману двофазну суміш інтенсивно перемішували. Через 15 хвилин двофазну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали етилацетат (15 мл). Органічний шар послідовно промивали водою (15 мл) та сумішшю насиченого водного розчину бікарбонату натрію та сольового розчину (1:1 об.:об., 15 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску з одержанням 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-(метиламіно)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду.

2-((5-(2,2'-дихлор-3'-(6-(метиламіно)-5-((6-оксо-2,5-діазаспіро[3.4]октан-2-іл)метил)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-іл)метил)-2,5-діазаспіро[3.4]октан-6-он був синтезований аналогічно методу 6 з використанням 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-(метиламіно)піразин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду замість 5,5'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(3-етилпіразин-2-карбальдегіду) та з використанням 2,5-діазаспіро[3.4]октан-6-ону гідрохлориду замість 3-гідроксiazетидину гідрохлориду.

Метод 26: 5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((3-метоксiazетидин-1-іл)метил)піридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метокси-2-((3-метоксiazетидин-1-іл)метил)піразин



Перемішувану суміш 2,2'-(2,2'-дихлор-[1,1'-біфеніл]-3,3'-дііл)біс(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану) (1,24 г, 2,54 ммоль), 5-бром-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (0,500 г, 2,30 ммоль), водного розчину карбонату натрію (2,0 М, 4,61 мл, 9,22 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (133 мг, 0,115 ммоль) у 1,4-діоксані (6 мл) нагрівали до 105 °С у термостаті. Через 60 хвил. отриманій суміші давали остигнути до кімнатної температури. Додавали етилацетат (30 мл), та промивали органічний шар сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (0-40 % етилацетату у гексані) з одержанням 5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду.

Перемішувану суміш 5-(2,2'-дихлор-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (50 мг, 0,103 ммоль), 5-хлор-3-метоксипіридин-2-карбальдегіду (22,1 мг, 0,129 ммоль), водного розчину карбонату натрію (2,0 М, 206 мкл, 0,412 ммоль) та хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію (II) (4,1 мг, 0,005 ммоль) у 1,4-діоксані (0,5 мл) нагрівали до 105 °С у термостаті. Через 60 хвил. отриманій суміші давали остигнути до кімнатної температури. Додавали етилацетат (5 мл), та органічний шар промивали сольовим розчином (2 мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та упарювали при зниженому тиску з одержанням 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду.

N,N-діізопропілетиламін (42 мкл, 0,243 ммоль) додавали через шприц до перемішуваної суміші 5-(2,2'-дихлор-3'-(5-форміл-6-метоксипіридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метоксипіразин-2-карбальдегіду (8 мг, 0,016 ммоль) та гідрохлориду 3-метоксіязетидину (20 мг, 0,162 ммоль) у диметилсульфоксиді (1 мл) при кімнатній температурі. Через 10 хвил. додавали триацетоксиборгідрид натрію (34,3 мг, 0,162 ммоль) у вигляді твердої речовини, та отриману суміш нагрівали до 60 °С у термостаті. Через 30 хвил. отриманій суміші давали остигнути до кімнатної температури. Суміш фільтрували та очищали за допомогою обернено-фазової препаративної ВЕРХ (0,1 % трифтороцтова кислота у ацетонітрилі/воді) з одержанням 5-(2,2'-дихлор-3'-(6-метокси-5-((3-метоксіязетидин-1-іл)метил)піридин-2-іл)-[1,1'-біфеніл]-3-іл)-3-метокси-2-((3-метоксіязетидин-1-іл)метил)піразину. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 12,2, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (q, J = 7,6 Гц, 3H), 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,12 (d, J = 1,4 Гц, 5H), 3,41 (s, 3H), 3,40 (s, 4H).

Наступні сполуки були отримані у відповідності з методами, описаними у даному документі (та вказаними у таблиці 1 під заголовком "Метод"), з використанням відповідної вихідної речовини (речовин) та, за необхідності, відповідної хімії захисних груп.

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
1		699,2	1
2		593,2	1
3		621,2	1
4		727,292	1
5		570,2	1
6		675,2	1

Таблиця 1

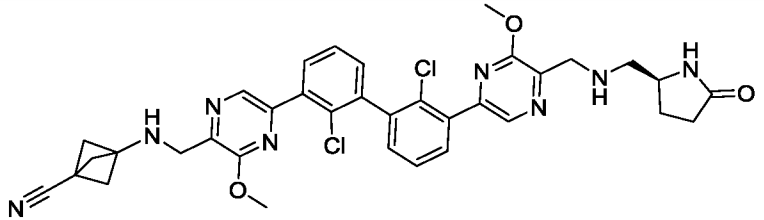
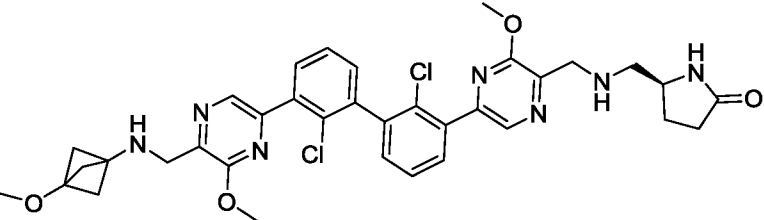
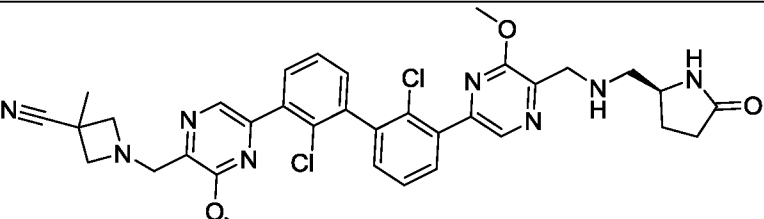
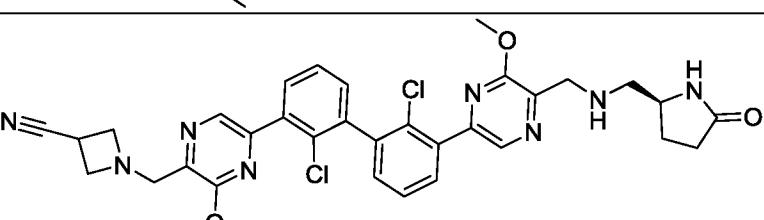
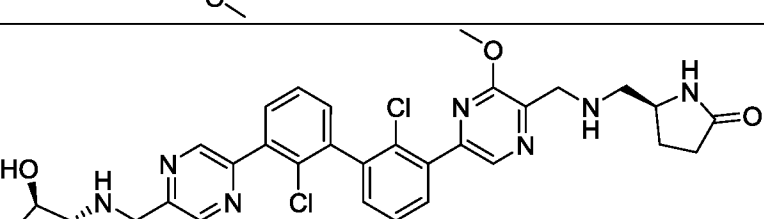
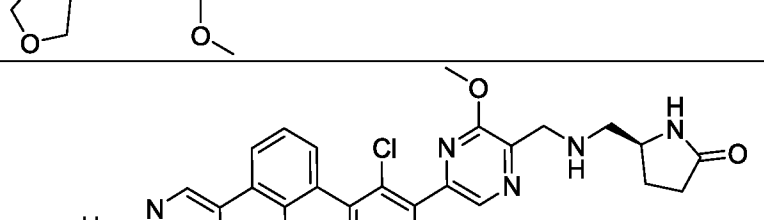
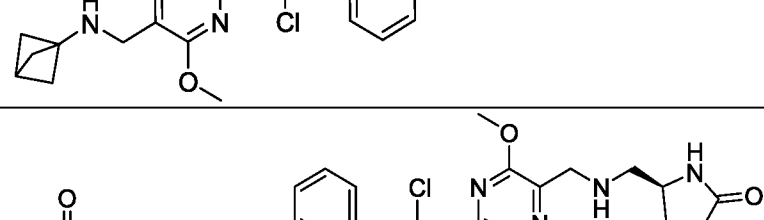
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
7		685,11	2
8		690,06	2
9		673,19	2
10		659,18	2
11		680,12	2
12		660,19	2
13		676,14	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
14		717,2	2
15		728,16	2
16		664,16	2
17		719,3	2
18		719,3	2
19		705,3	2

Таблица 1

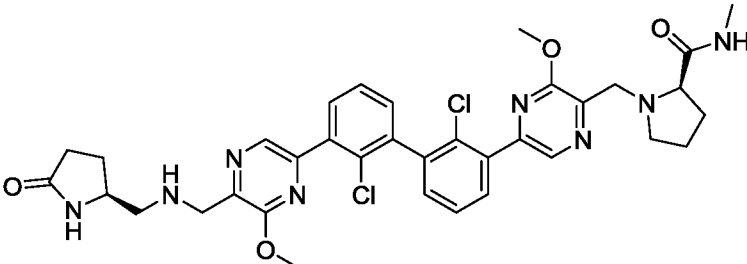
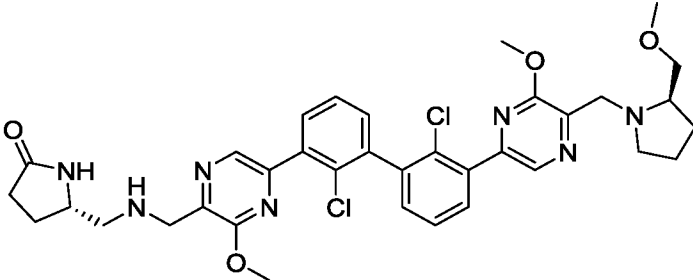
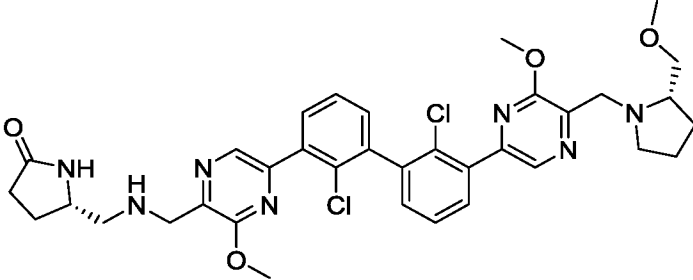
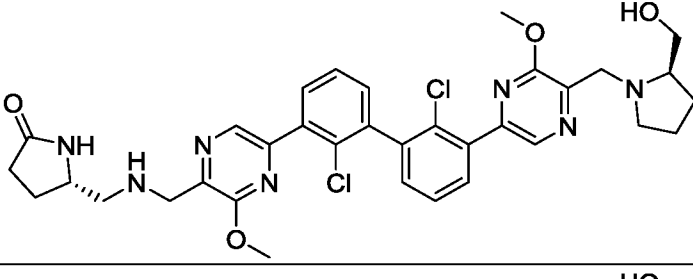
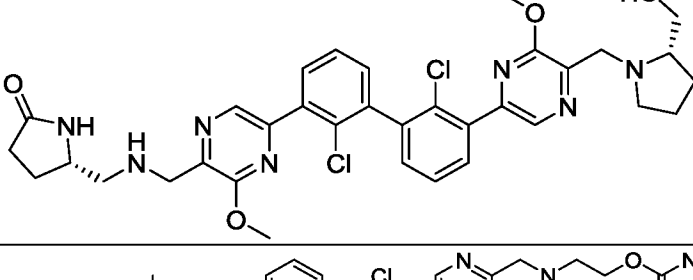
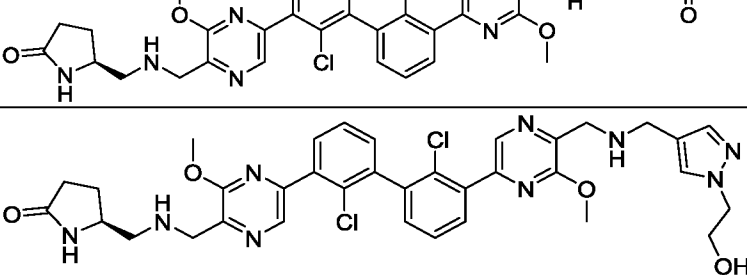
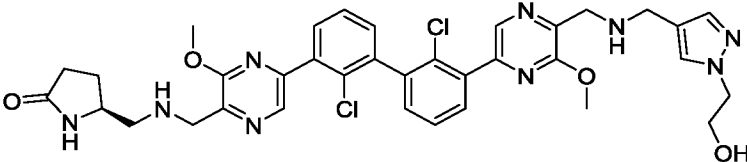
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
20		705,1	2
21		692,3	2
22		692,3	2
23		678,2	2
24		678,2	2
25		681,2	2
26		718,2	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
27		688,2	2
28		675,1	2
29		687,2	3
30		685,2	3
31		713,2	3
32		703,2	2
33		689,2	2
34		688,2	2
35		675,2	2
36		691,2	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
37		758,1	2
38		706	2
39		677,2	2
40		696,1	2
41		677,1	2
42		702,2	2
43		701,3	2
44		680,1	2

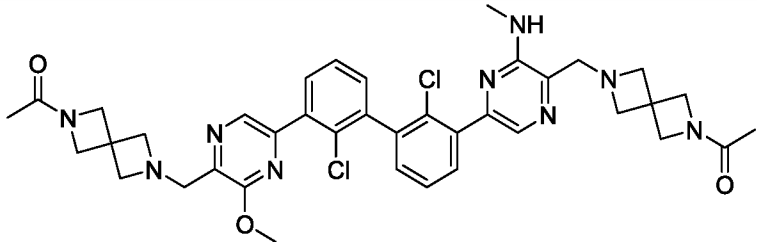
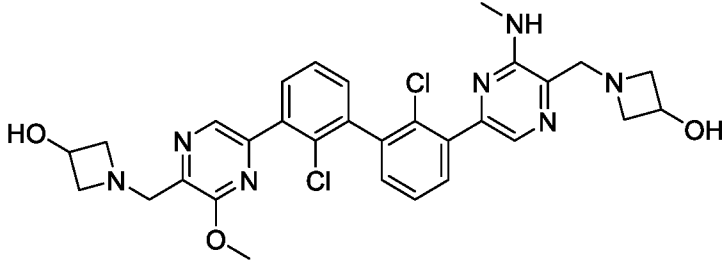
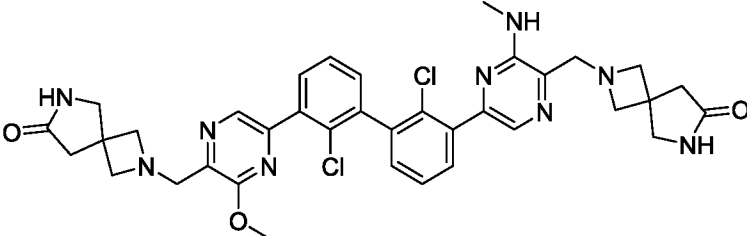
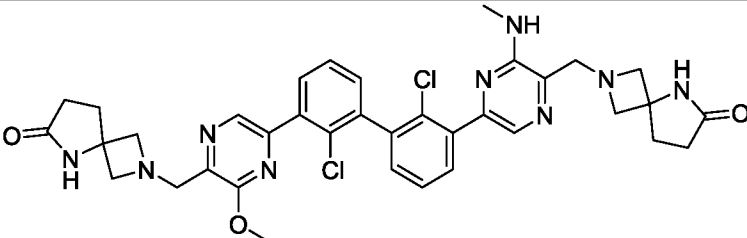
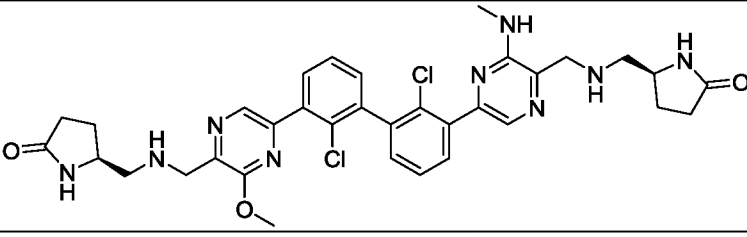
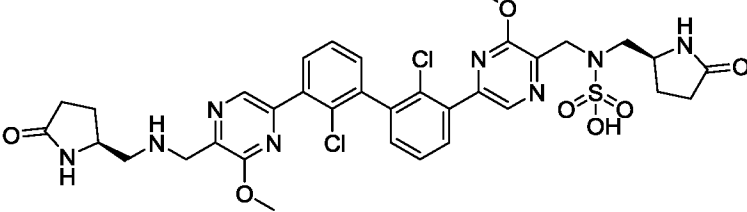
Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
45		665,1	2
46		622,1	2
47		706,1	2
48		716,1	2
49		688,1	2
50		705,1	2
51		665,1	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
52		690,2	2
53		690,2	2
54		692,2	2
55		692,2	2
56		721,2	2
57		663,2	4
58		495,2	4

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
59		742,2	24
60		608,2	24
61		714,2	24
62		714,2	24
63		690,1	24
64		793,3 (M+Na) ⁺	21

Таблиця 1

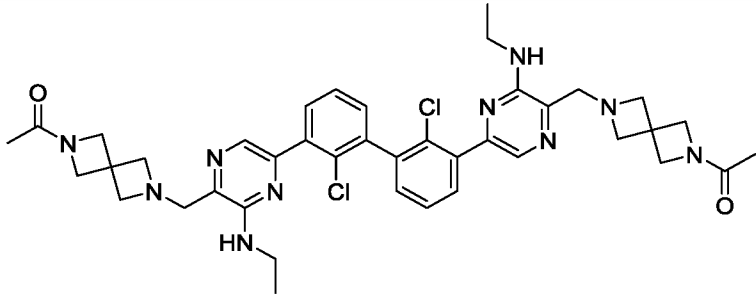
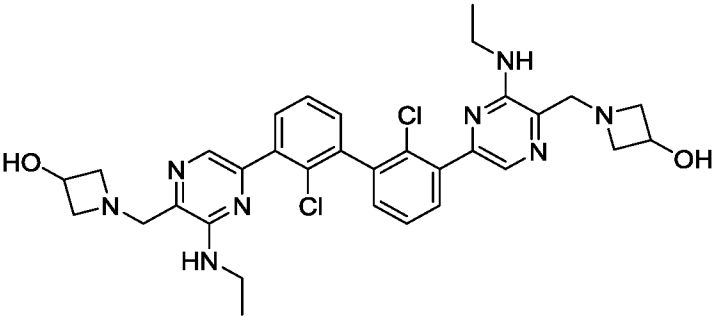
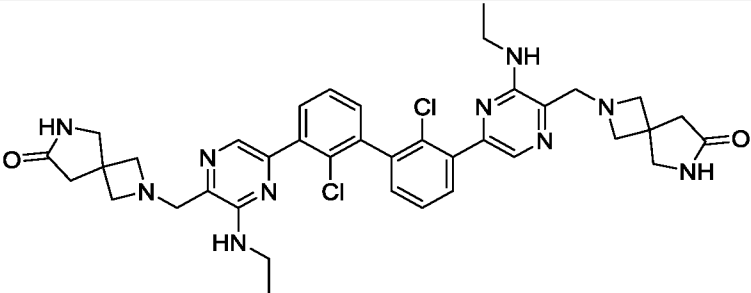
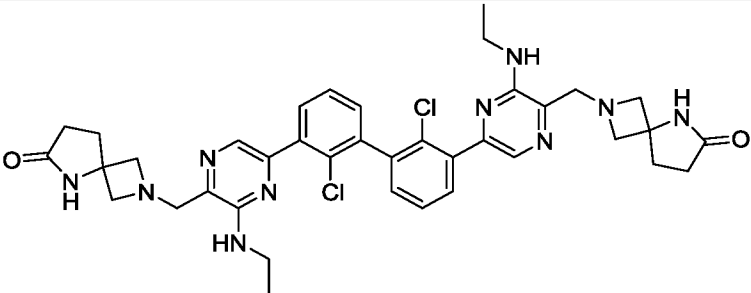
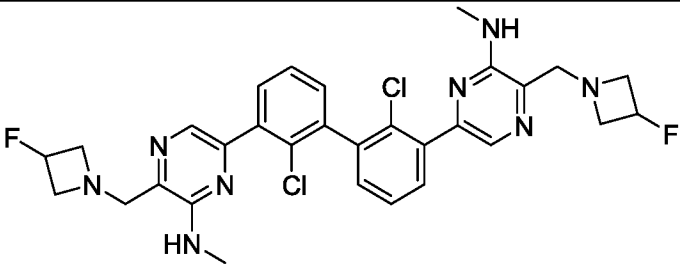
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
65		769,2	4
66		635,2	4
67		741,3	4
68		371,2 (M+2H) ²⁺	4
69		611,2	4

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
70		603,2	4
71		551,2	4
72		288,1 (M+2H) ²⁺	4
73		549,2	4
74		523,2	4
75		635,3	4

Таблица 1

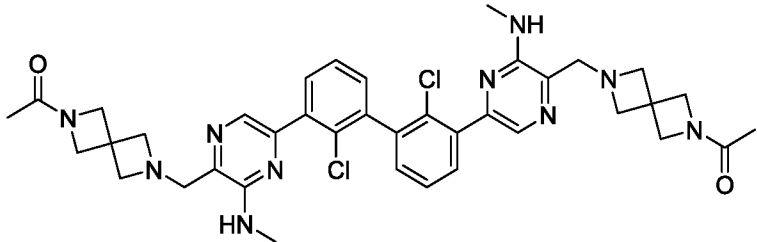
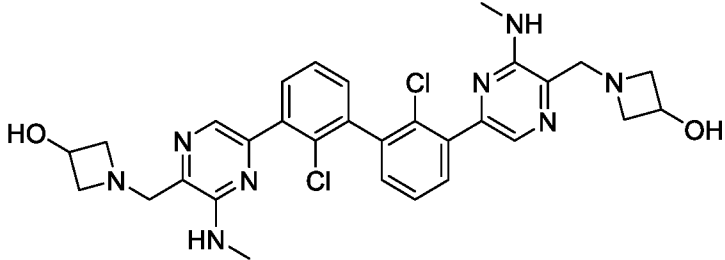
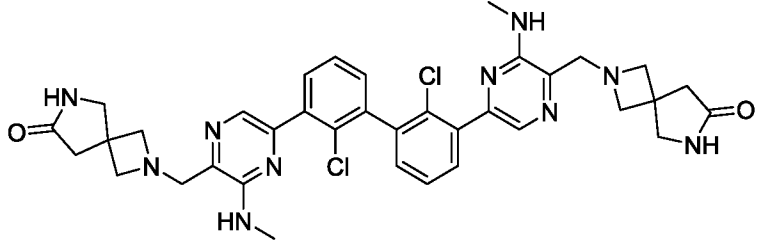
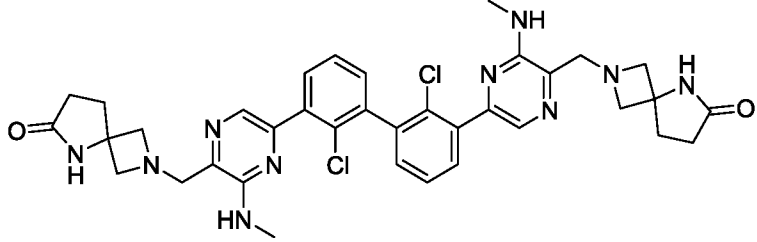
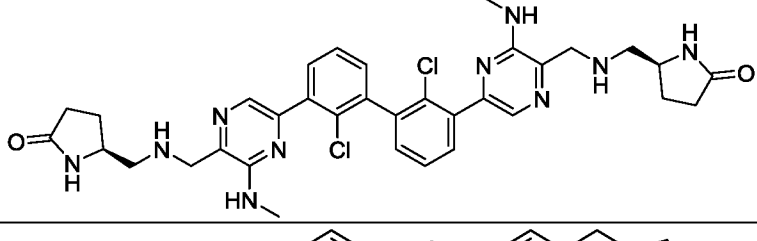
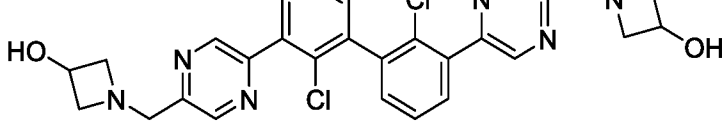
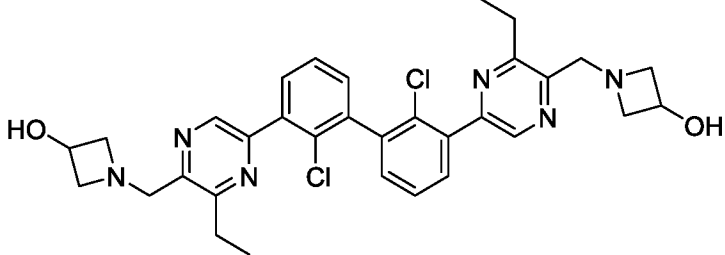
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
76		741,3	4
77		607,2	4
78		713,3	4
79		713,3	4
80		689,2	4
81		549,1	5
82		605,2	6

Таблица 1

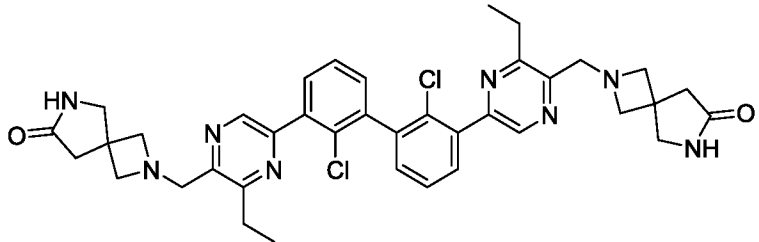
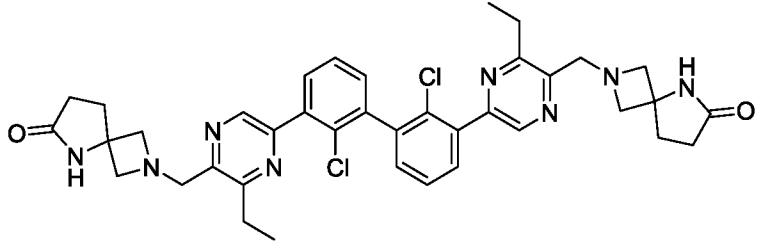
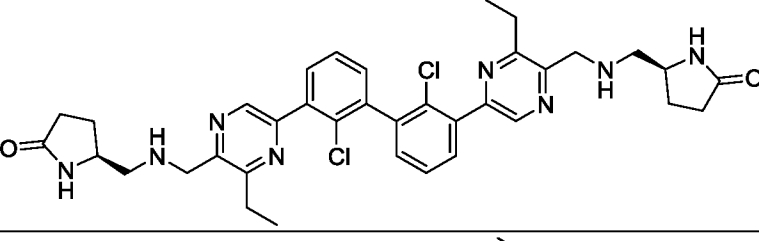
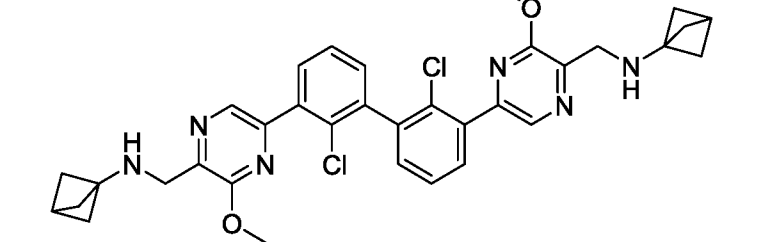
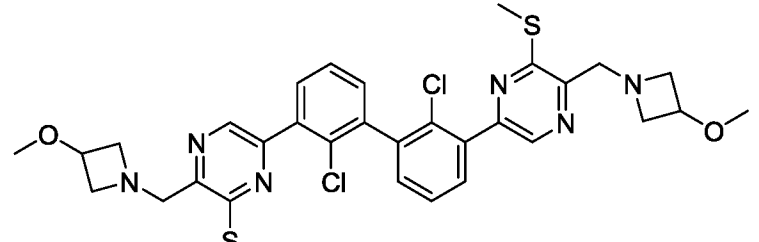
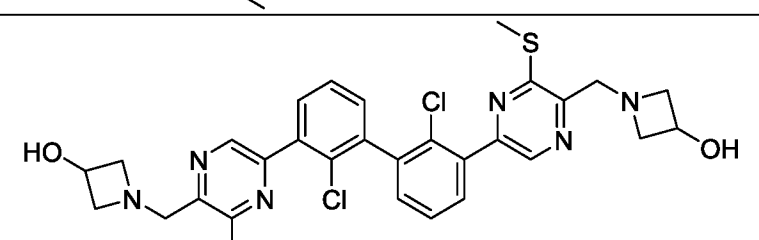
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
83		711,3	6
84		711,3	6
85		687,3	6
86		629,2	3
87		669,2	7
88		641,1	7

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
89		747,2	7
90		747,2	7
91		723,2	7
92		605,2	8
93		577,2	8
94		683,2	8
95		683,2	8

Таблиця 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
96		659,3	8
97		663,3	4
98		654,3	4 (побічний продукт)
99		635,2	4
100		626,1	4 (побічний продукт)
101		741,3	4
102		732,3	4 (побічний продукт)

Таблиця 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
103		741,2	4
104		732,3	4 (побічний продукт)
105		717,2	4
106		708,3	4 (побічний продукт)
107		645,1	4
108		617,1	4
109		723,2	4

Таблиця 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
110		723,2	4
111		699,1	4
112		697,2	9
113		779,2	9
114		644,2	10
115		644,2	10

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
116		591,2	10
117		632,2	10
118		613,2	3
119		675,3	22
120		715,3	3
121		603,3	22

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
122		495,2	12
123		713,2	12
124		713,2	12
125		689,3	12
126		690,2	23
127		631,4	22

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
128		635,2	22
129		603,3	22
130		637,3	3
131		609,2	3
132		637,4	3
133		635,1	22

Таблица 1

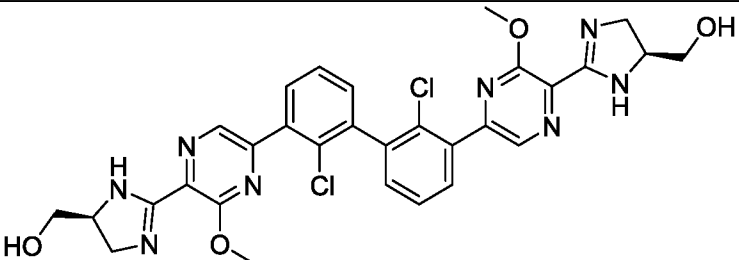
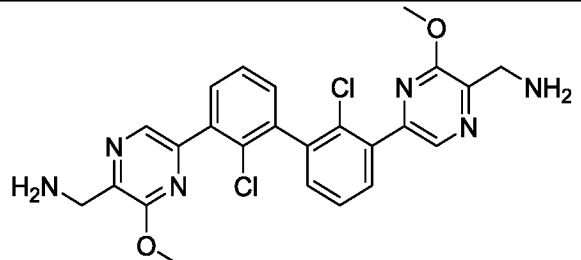
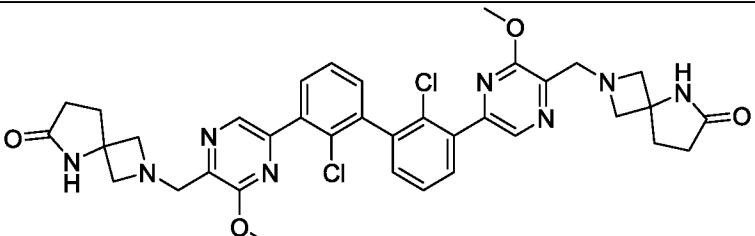
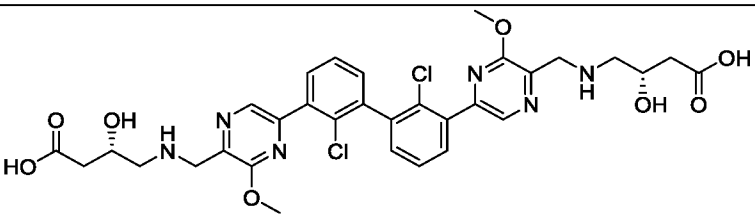
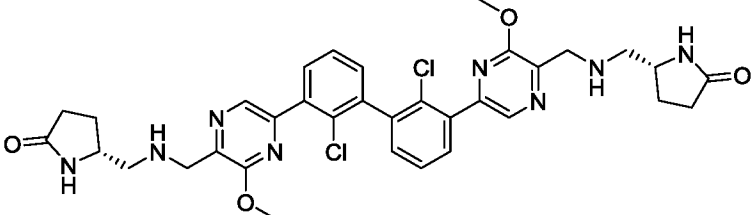
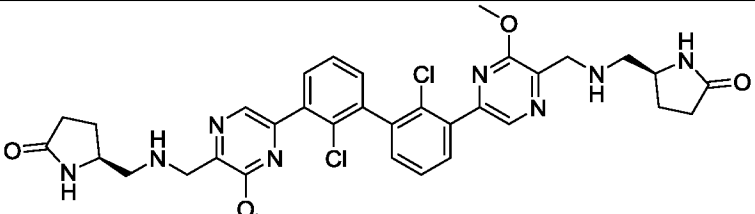
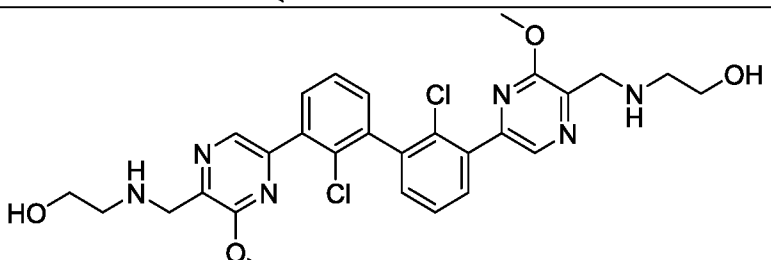
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
134		635,1	22
135		497,3	3
136		715,2	3
137		701,2	3
138		691,2	3
139		691,3	3
140		585,2	3

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
141		575,2	22
142		665,174	3
143		637,064	3
144		637,054	3
145		637,141	3
146		665,107	3
147		637,089	3

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
148		665,169	3
149		665,105	3
150		665,13	3
151		696,151	13
152		684,135	13
153		643,123	13
154		671,204	13
155		735,972	14
156		677,123	14

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
157		663,07	14
158		691,202	14
159		677,068	14
160		691,19	14
161		691,062	14
162		677,015	14
163		704,118	14
164		649,083	14
165		679,094	14

Таблица 1

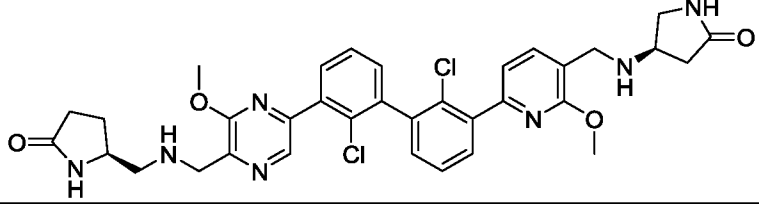
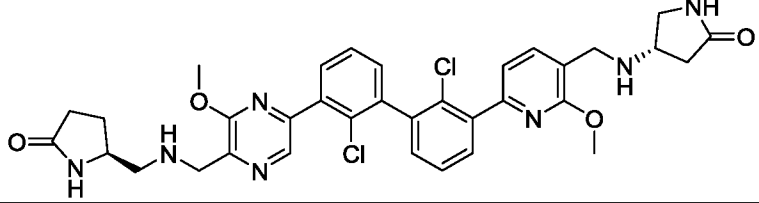
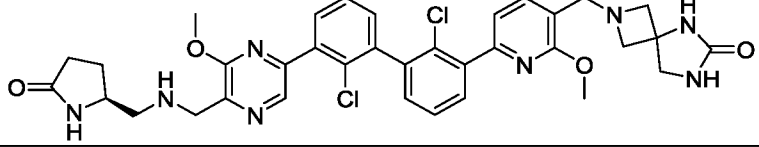
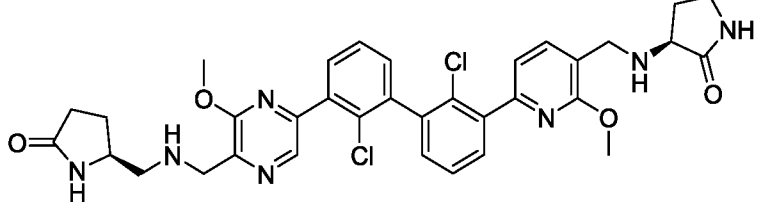
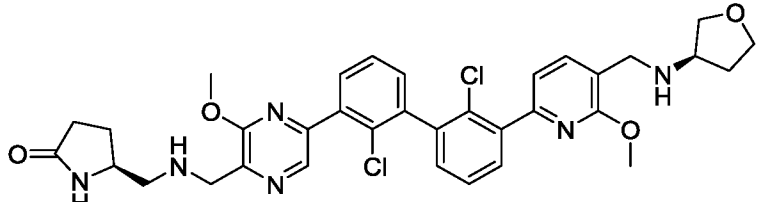
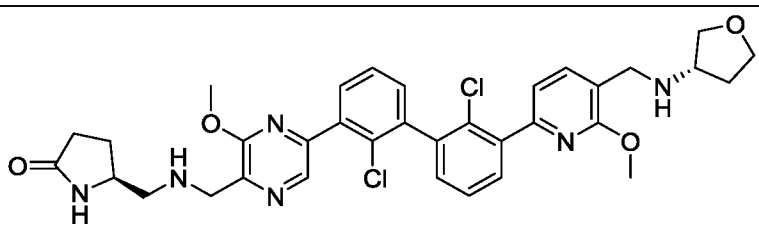
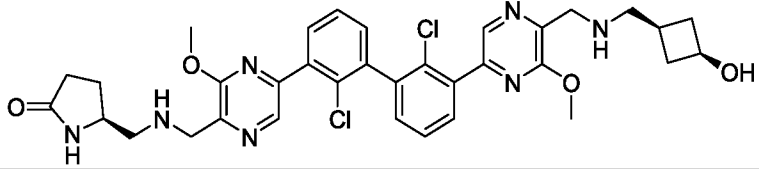
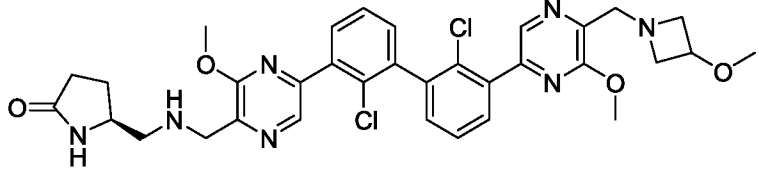
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
166		676,149	14
167		676,008	14
168		703,141	14
169		675,991	14
170		663,107	14
171		663	14
172		678,078	2
173		664,044	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
174		678,077	2
175		678,143	2
176		664,136	2
177		680,043	2
178		651,916	2
179		648,076	2
180		683,908	2
181		685,985	2
182		700,069	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
183		657,987	2
184		633,983	2
185		692,17	2
186		692,18	2
187		690,19	2
188		721,19	2
189		719,26	3
190		771,27	3

Таблица 1

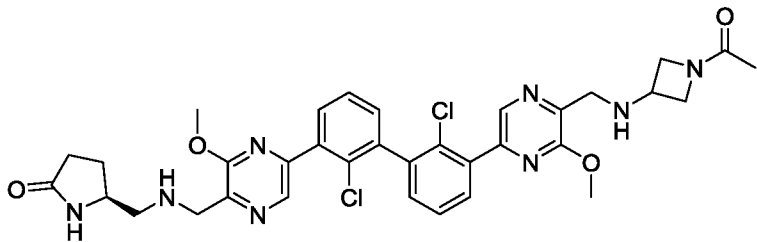
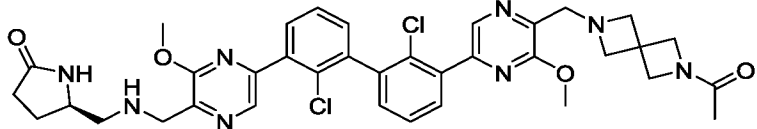
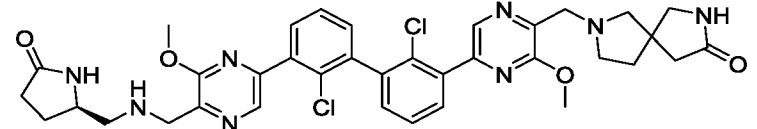
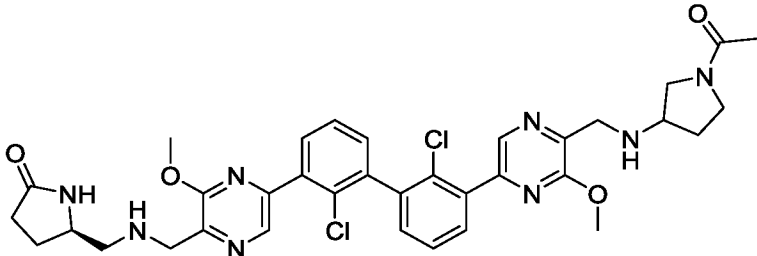
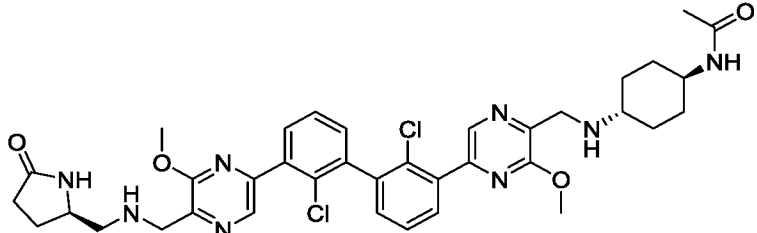
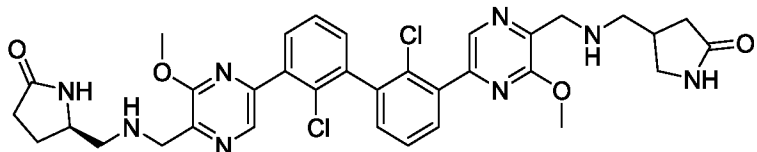
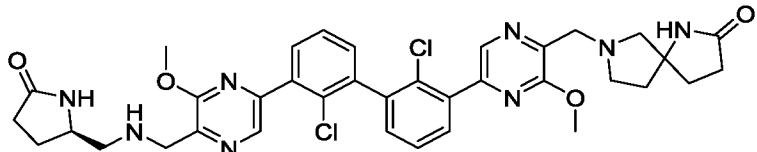
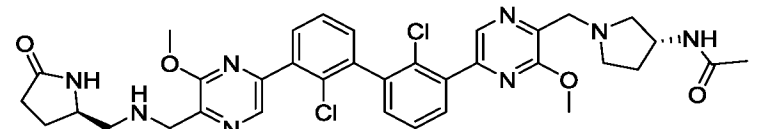
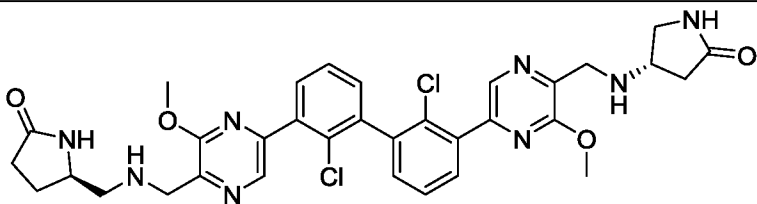
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
191		691,35	2
192		717,3	2
193		717,2	2
194		705,16	2
195		733,48	2
196		691,13	2
197		717,3	2
198		705,2	2
199		677,08	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
200		677,1	2
201		688,32	2
202		731,33	2
203		731,21	2
204		705,28	2
205		719,25	2
206		719,34	2
207		704,22	2
208		731,25	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
209		743,16	3
210		707,23	2
211		706,24	2
212		714,25	2
213		687,24	2
214		702,25	2
215		692,25	2

Таблица 1

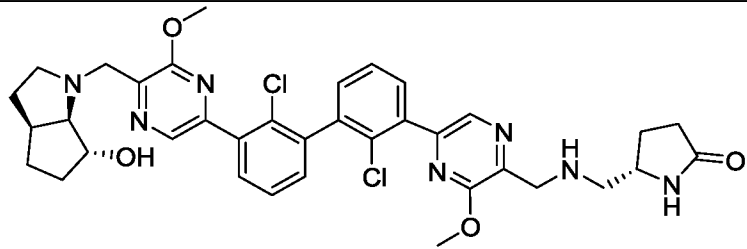
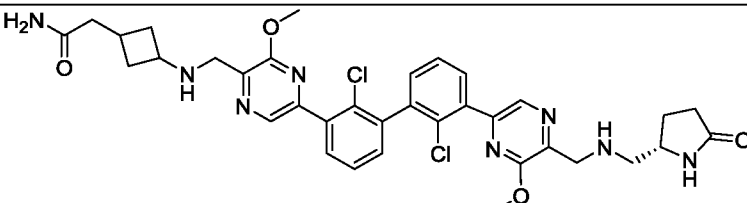
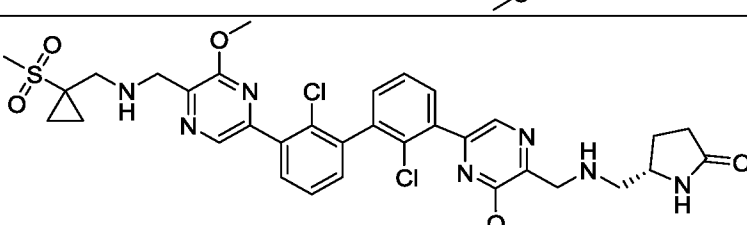
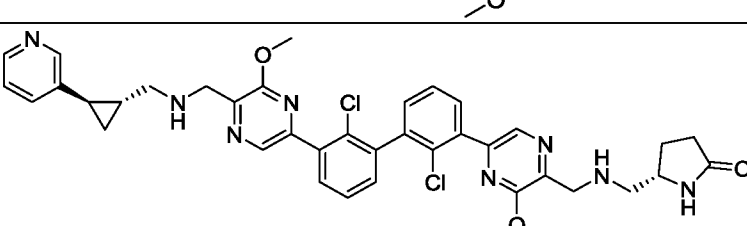
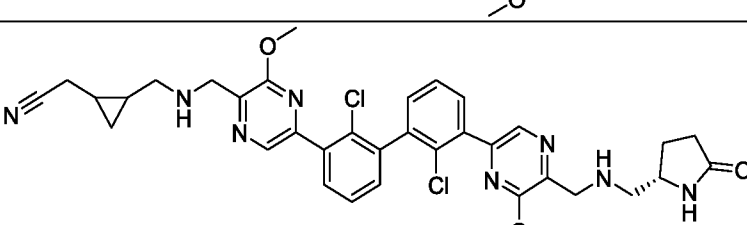
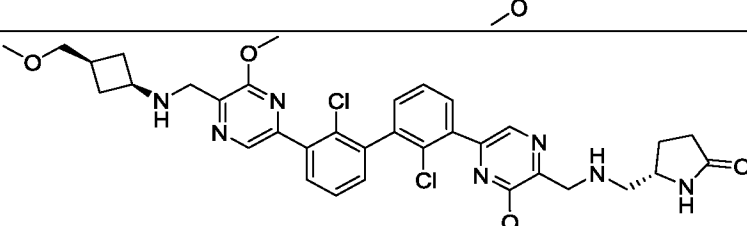
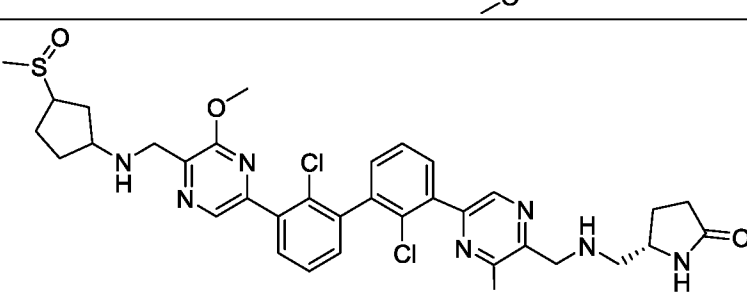
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
216		704,25	2
217		705,25	2
218		726,2	2
219		725,25	2
220		687,24	2
221		692,25	2
222		724,22	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
223		692,25	2
224		708,25	2
225		692,25	2
226		692,25	2
227		719,26	2
228		692,25	2
229		692,25	2

Таблица 1

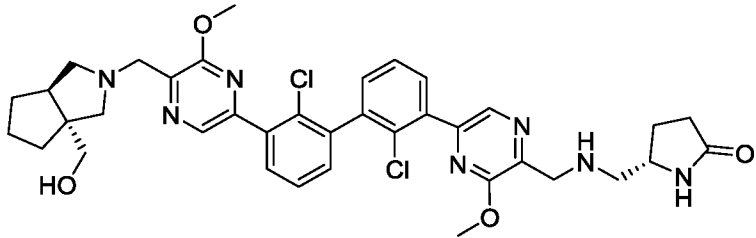
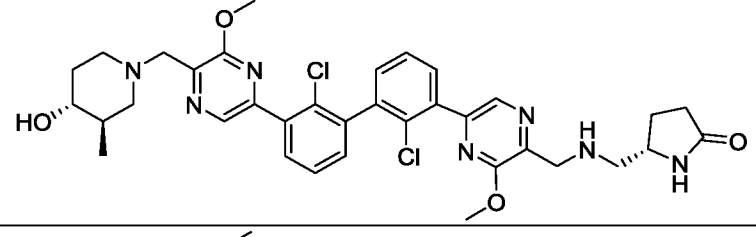
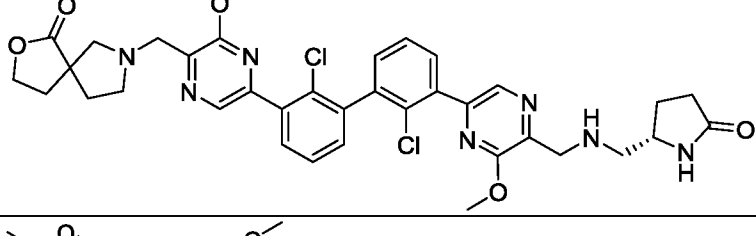
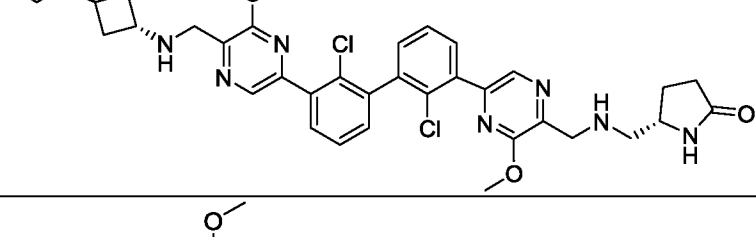
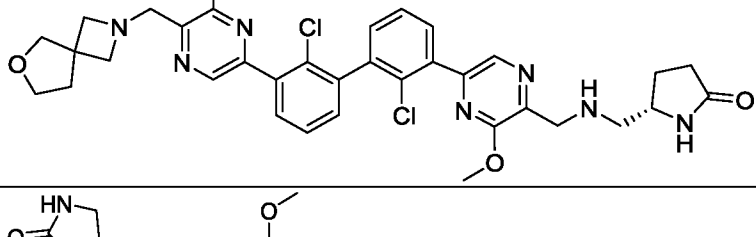
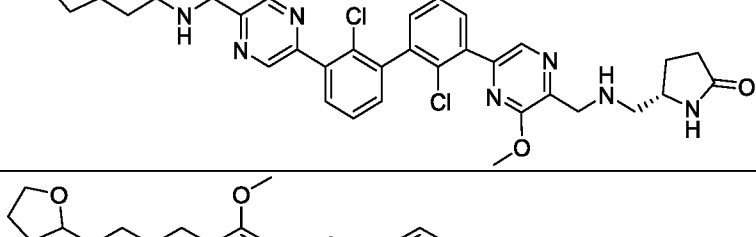
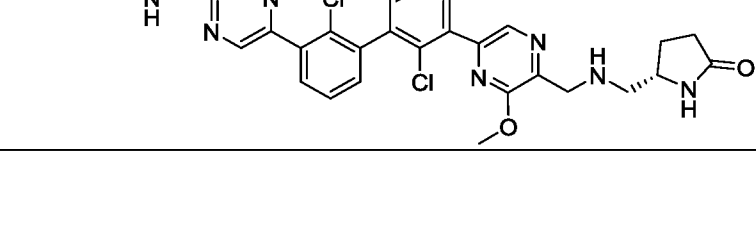
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
230		718,27	2
231		692,25	2
232		718,23	2
233		692,25	2
234		690,24	2
235		705,25	2
236		692,25	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
237		692,25	2
238		692,25	2
239		673,09	3
240		669,17	3
241		665,14	3
242		665,2	3
243		665,16	3
244		747,21	3
245		719,16	2

Таблица 1

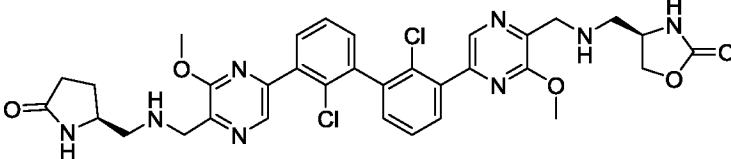
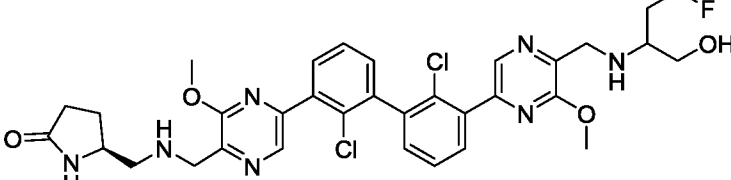
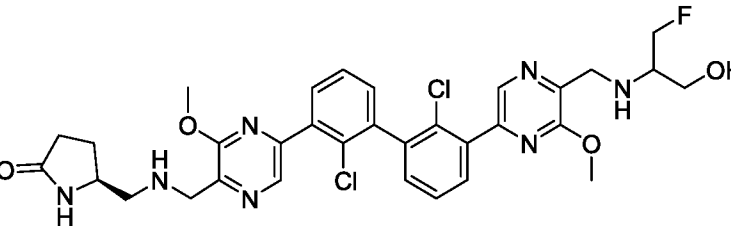
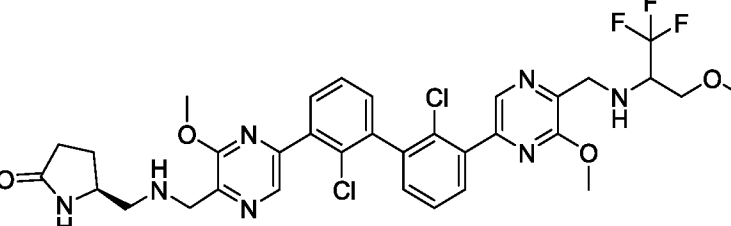
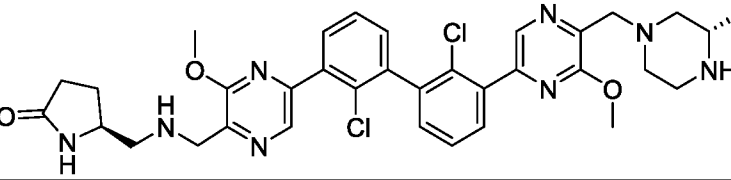
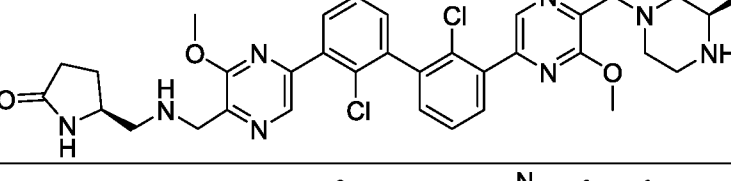
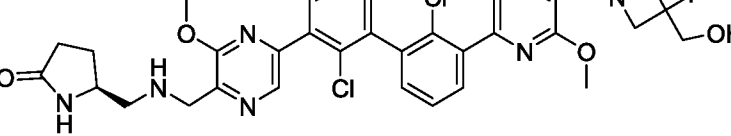
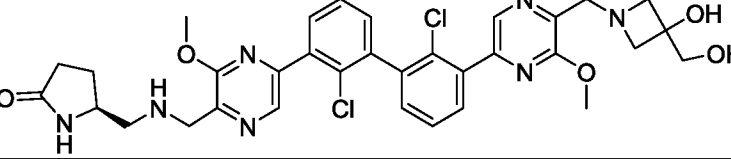
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
246		693,15	2
247		684,15	2
248		670,16	2
249		719,99	2
250		677,27	2
251		677,27	2
252		682,28	2
253		680,2	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
254		663,28	2
255		663,32	2
256		691,16	2
257		680,12	2
258		720,01	2
259		703,18	2
260		710,05	2
261		710,11	2
262		705,09	2

Таблиця 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
263		696,1	2
264		696,07	2
265		682,09	2
266		689,05	2
267		698,08	2
268		663,95	2
269		703,2	2
270		680,12	2
271		698,05	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
272		712,1	2
273		674,13	2
274		678,1	2
275		678,12	2
276		663,81	2
277		696,25	2
278		696,17	2
279		696,13	2
280		696,04	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
281		693,14	2
282		698,15	2
283		666,06	2
284		684,05	2
285		719,2	2
286		742,2	2
287		703,16	2
288		665,12	2

Таблиця 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
289		690,17	2
290		746,09	2
291		744,15	2
292		732,13	2
293		746,06	2
294		746,05	2
295		678,22	2
296		678,05	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
297		678,07	2
298		718,19	2
299		678,23	2
300		708,2	2
301		724,11	2
302		651,04	2
303		705,15	2
304		681,1	2
305		715,08	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
306		727,03	2
307		704,65	2
308		758,14	2
309		678,17	2
310		678,17	2
311		712,08	2
312		703,14	2
313		708,08	2
314		705,15	2

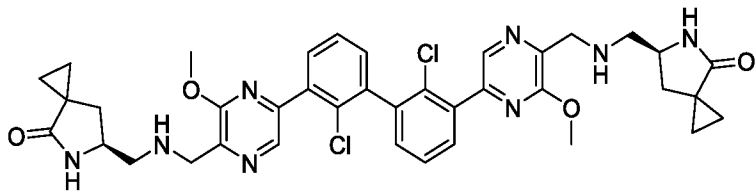
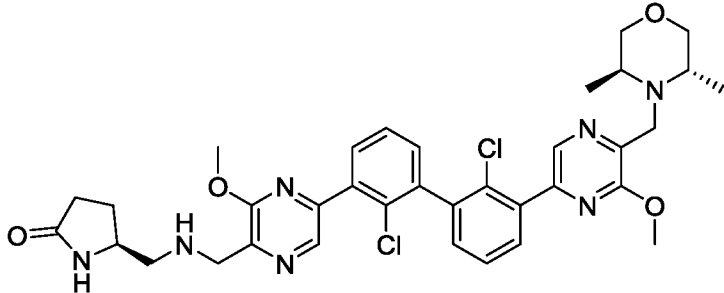
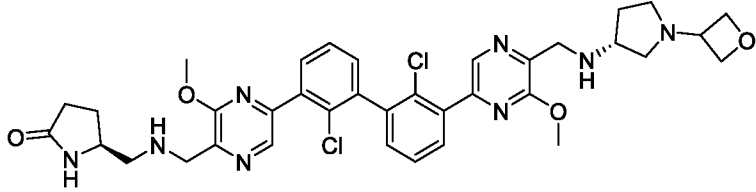
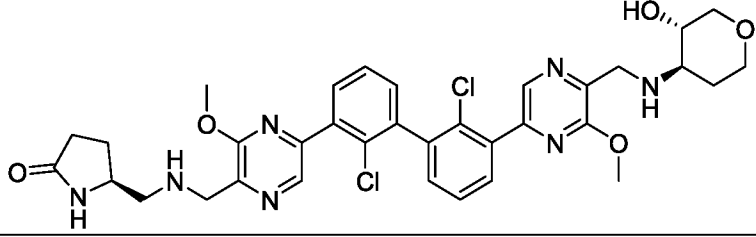
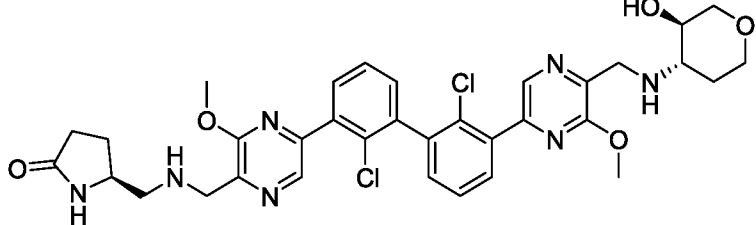
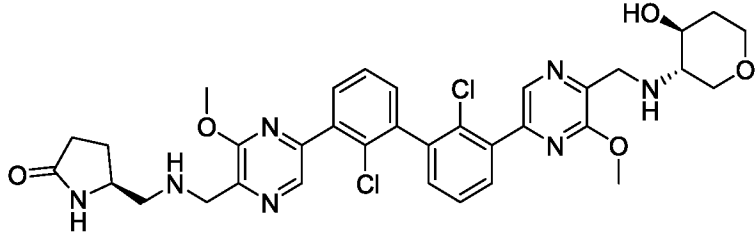
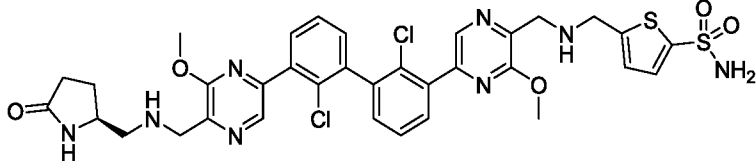
Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
315		608,2	15
316		608,2	15
317		719,7	3
318		594,2	2
319		717,3	20
320		689,3	4
321		791,2	3
322		666,2	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
323		652,2	2
324		715,2	3
325		781,3	2
326		719,3	3
327		719,3	3
328		799,3	3
329		744,3	2
330		855,2	3

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
331		743,3	3
332		692,2	2
333		719,3	2
334		694,2	2
335		694,2	2
336		694,2	2
337		769,2	2

Таблиця 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
338		701,2	2
339		694,2	2
340		652,2	2
341		678,2	2
342		664,2	2
343		664,2	2
344		652,2	2
345		652,2	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
346		652,2	2
347		652,2	2
348		705,2	2
349		711,2	2
350		710,2	2
351		719,3	2
352		672,2	16
353		678,2	2

Таблица 1

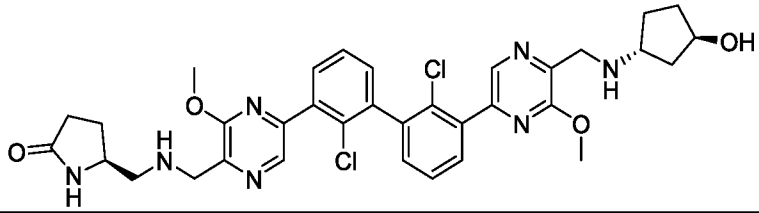
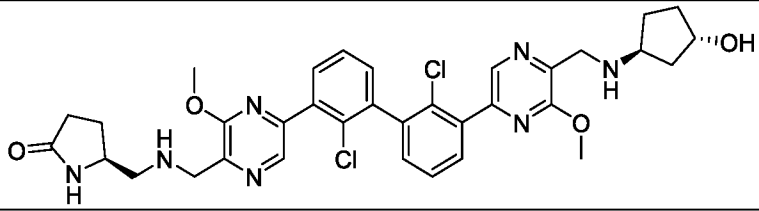
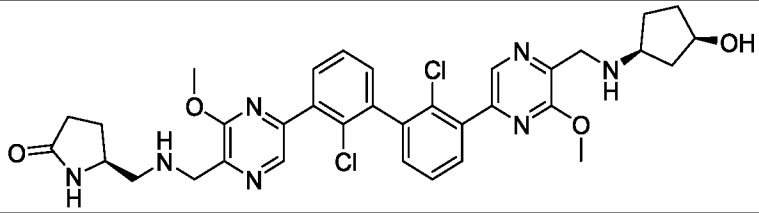
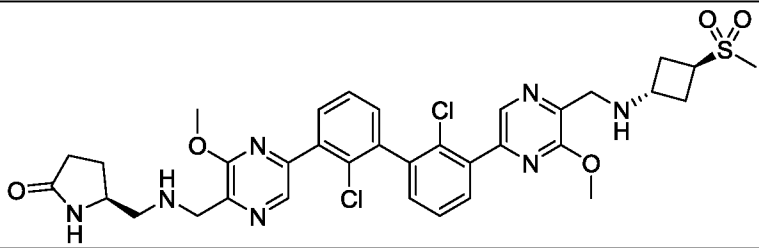
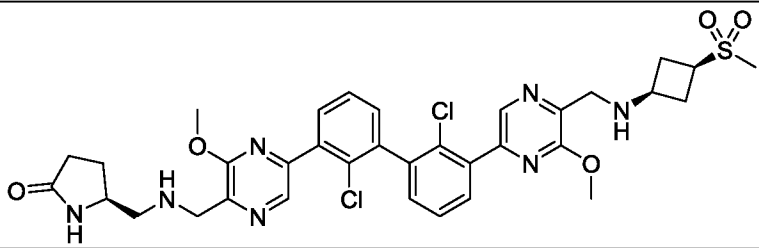
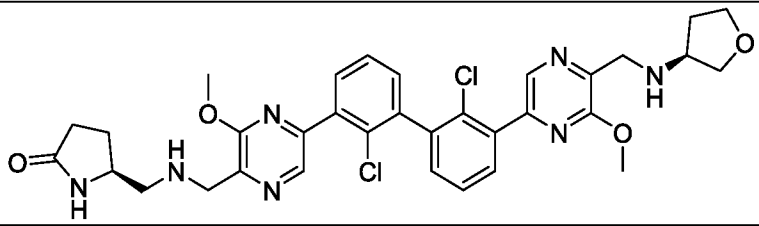
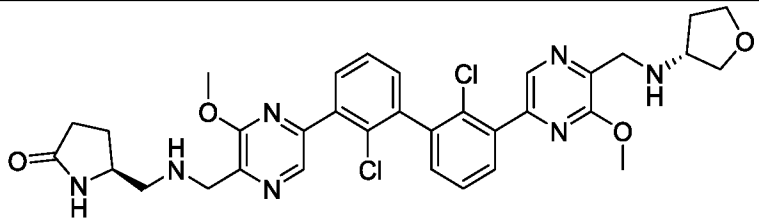
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
354		678,2	2
355		678,2	2
356		678,2	2
357		726,2	2
358		726,2	2
359		664,2	2
360		664,2	2

Таблица 1

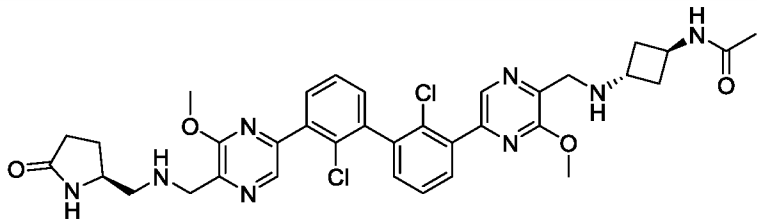
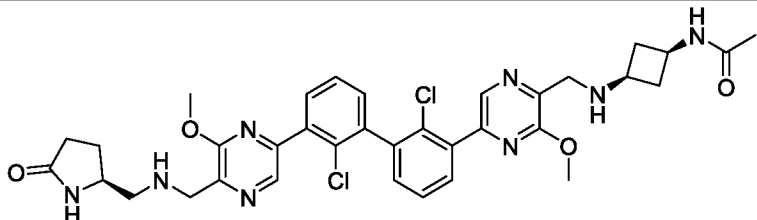
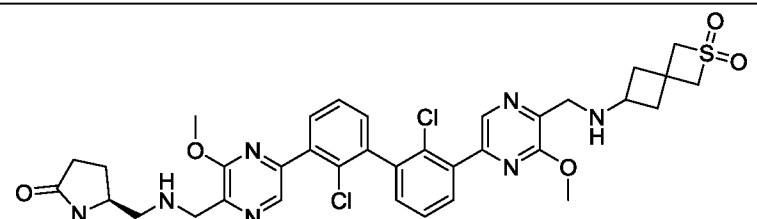
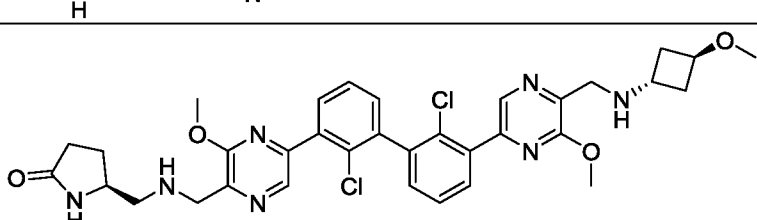
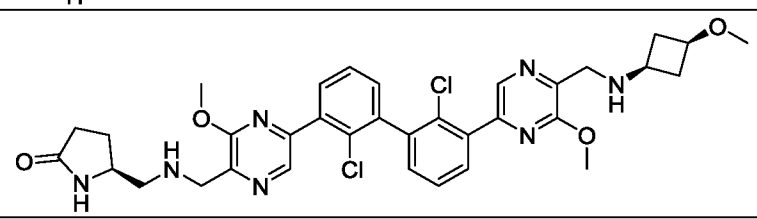
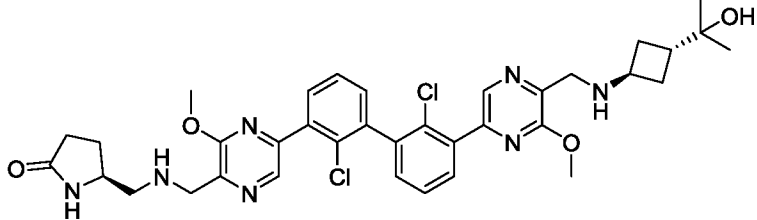
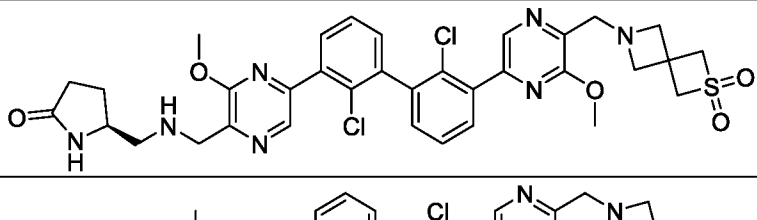
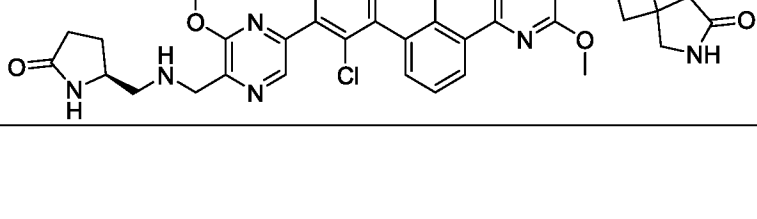
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
361		705,2	2
362		705,2	2
363		738,2	2
364		678,2	2
365		678,2	2
366		706,3	2
367		724,2	2
368		703,2	2

Таблица 1

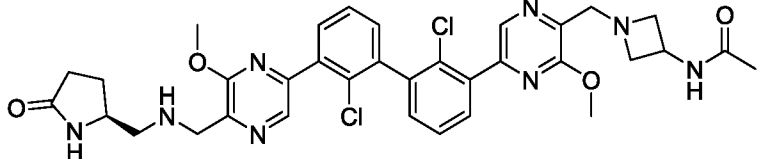
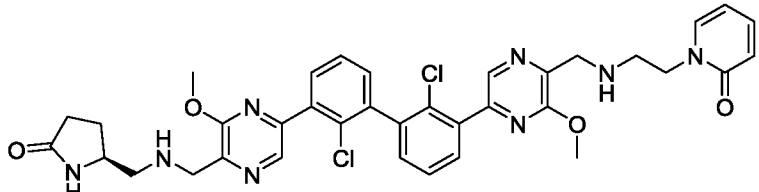
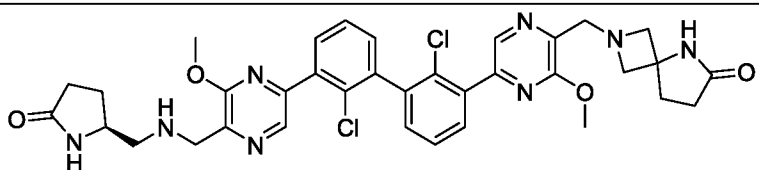
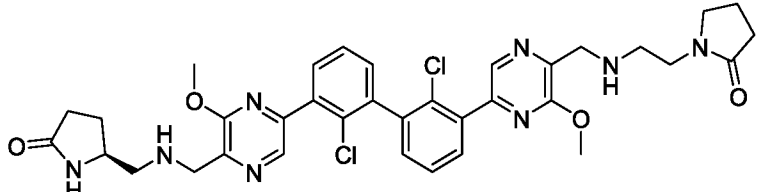
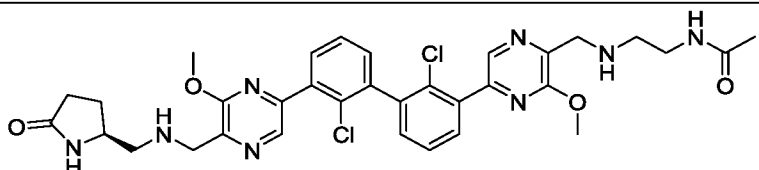
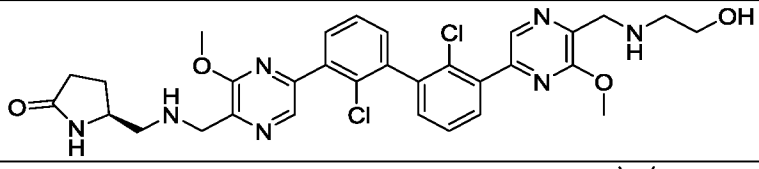
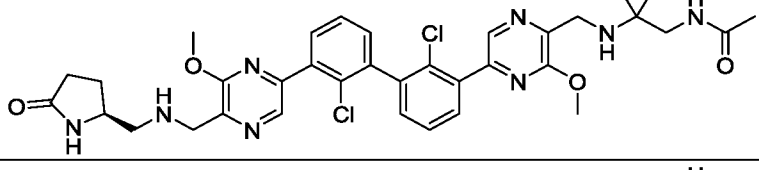
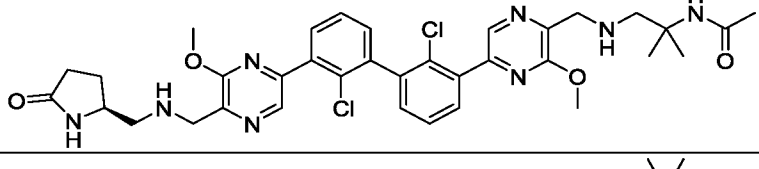
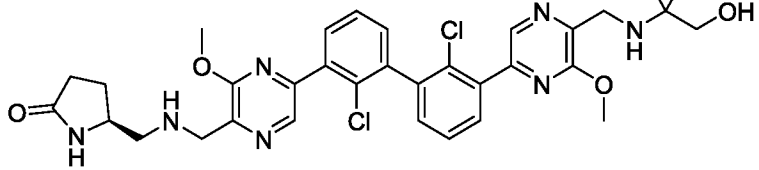
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
369		691,2	2
370		715,2	2
371		703,2	2
372		705,2	2
373		679,2	2
374		638,2	2
375		707,3	2
376		707,3	2
377		666,2	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
378		666,2	2
379		650,2	2
380		664,2	2
381		678,2	2
382		641,2	3
383		665,2	3
384		641,2	3
385		525,2	15

Таблиця 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
386		525,2	15
387		717,299	2
388		765,483 (m/z M+Na ⁺)	3
389		761,156	17
390		761,161	17
391		653,12	17
392		736,104	17

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
393		743,096	18
394		743,268	18
395		637,69	18
396		717,045	18
397		727,327	19
398		709,596	11
399		627,114	11

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
400		637,4	3
401		553,308	3
402		525,282	3
403		705,2	2
404		726,2	2
405		725,2	2
406		725,2	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
407		703,2	2
408		726,3	2
409		718,3	2
410		725,2	2
411		718,4	2
412		715,2	2
413		721,3	2
414		727,1	2
415		771,3	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
416		705	2
417		699,1	2
418		685,1	2
419		752,2	2
420		686,1	2
421		711,2	2
422		685,1	2
423		694,2	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
424		711,2	2
425		685,1	2
426		664,1	2
427		678,2	2
428		698,2	2
429		673	2
430		678,2	2
431		664,2	2

Таблиця 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
432		696,0	2
433		680,1	2
434		719,20	3
435		691,2	2
436		496,3	26
437		714,3	26
438		636,226	26

Таблиця 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
439		608,242	26
440		660,1	26
441		714,3	2
442		692,2	2
443		692,198	2
444		676,16	2
445		676,14	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
446		664,16	2
447		690,09	2
448		651,13	2
449		611,16	2
450		737,2	12
451		765,2	12

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
452		719,2	2
453		692,2	2
454		671,2	3
455		745,2	3
456		657,2	3
457		706,2	2
458		687,2	2
459		692,2	2
460		753,2	3

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
461		689,1	2
462		715,1	2
463		722,1	2
464		691,1	2
465		691,1	2
466		749,2	3
467		749,1	3
468		719,2	3

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
469		662,2	2
470		720,1	2
471		720,1	2
472		705,2	2
473		705,1	2
474		661,2	3
475		691,2	3

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
476		693,2	3
477		689,2	3
478		693,2	3
479		665,2	3
480		691,2	3
481		691,2	2

Таблица 1

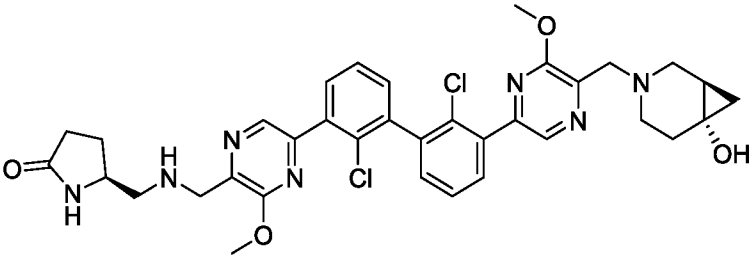
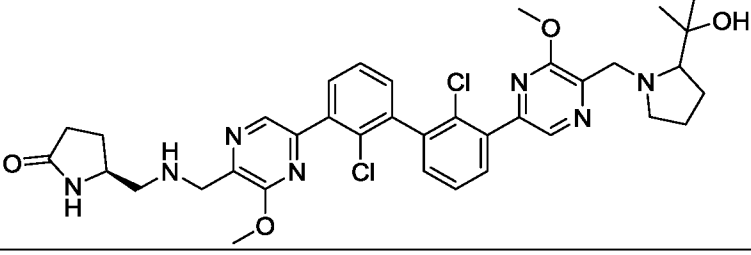
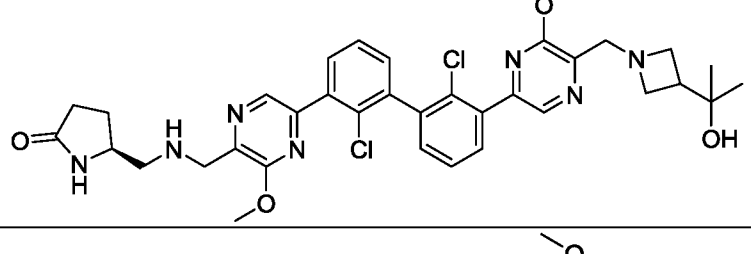
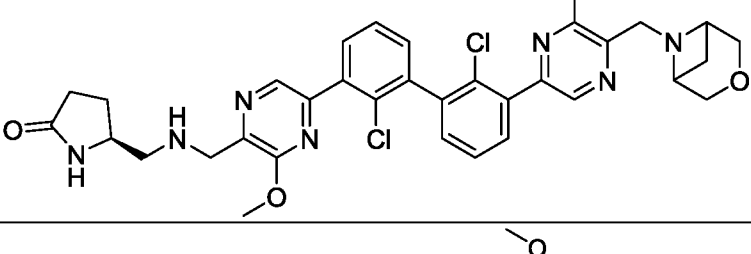
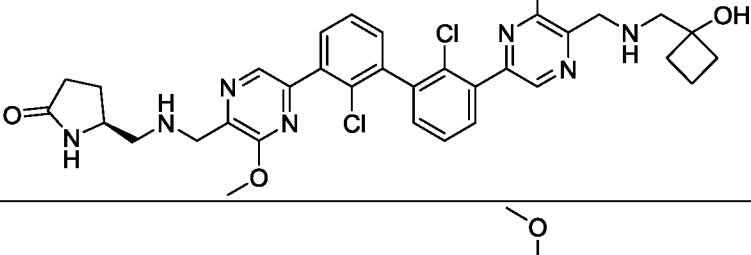
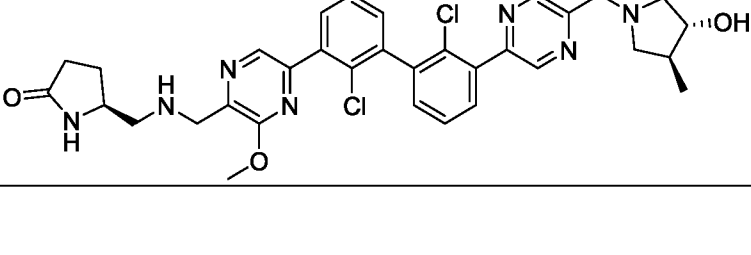
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
482		690,2	2
483		706,2	2
484		692,2	2
485		676,2	2
486		678,2	2
487		678,2	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
488		716,3	13
489		767,2	12
490		781,2	12
491		765,2	12
492		631,2	12

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
493		737,2	12
494		737,2	12
495		713,2	12
496		659,2	4
497		698,139	26
498		674,085	26

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
499		721,151	3
500		721,142	3
501		706,114	2
502		706,132	2
508		705,16	2
509		678,133	2
510		678,119	2
511		678,164	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
512		665,2	2
513		691,2	2
514		691,14	2
515		714,23	2
516		678,22	2
517		691,25	2
518		709,15	3
519		669,23	3

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
520		700,16	2
521		700,25	2
522		682,1	2
523		694,18	2
524		680,14	2
525		773,26	3
526		669,21	3
527		663,63	3
528		732,22	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
529		680,48	2
530		722,38	2
531		747,32	3
532		691,15	3
533		693,18	3
534		719,45	2
535		691,21	2
536		714,07	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
537		743,2	3
538		720,31	3
539		705,22	2
540		720,19	3
541		705,2	2
542		717,19	2
543		705,3	2
544		689,13	3

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
545		690,1	2
546		791,12	3
547		741,17	2
548		689,17	3
549		690,19	2
550		659,14	3
551		674,14	2
552		692,21	2
553		696,07	2
554		721,14	3

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
555		691,18	3
556		763,11	3
557		706,19	2
558		691,19	2
559		727,13	2
560		698,11	2
561		665,12	3
562		693,14	3
563		693,13	3

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
564		678,12	2
565		692,12	2
566		692,12	2
567		692,13	2
568		763,03	3
569		763,03	3
570		819,11	3
571		764,92	3
572		715,01	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
573		741,14	2
574		712,12	2
575		739,06	3
576		763,1	3
577		715,06	2
578		679,12	2
579		665,13	3
580		705,18	2
581		693,1	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
582		535,1	10
583		535,1	10
584		536,1	10
585		594,9	2
586		567,2	2
587		567,2	2
588		670,1	3
589		680,9	2
590		772,3	3

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
591		607,1	2
592		581,2	2
593		596,2	2
594		553	2
595		607	2
596		567	2
597		620,2	2
598		706	2
599		706	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
600		695,1	2
601		719,2	3
602		740,216	13
603		701,2	13
604		740,201	13
605		726,2	13
606		714,2	13

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
607		738,198	12
608		780,2	12
609		752,198	12
610		752,2	12
611		646,12	12
612		766,2	12
613		738,14	12

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
614		674,1	26
615		568,0	26
616		648,2	26
617		726,2	26
618		698,1	26
619		592,0	26
620		715,0	2
621		635,1	3
622		663,2	2
623		691,1	2

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
624		665,2	3
625		678,2	2
626		665,3	3
627		678,2	2
628		704,1	13
629		623,11	2
630		593,2	14
631		663,1	14

Таблица 1

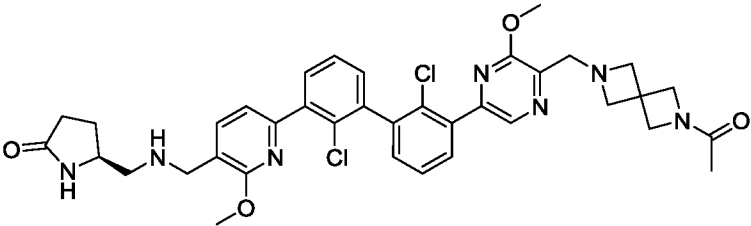
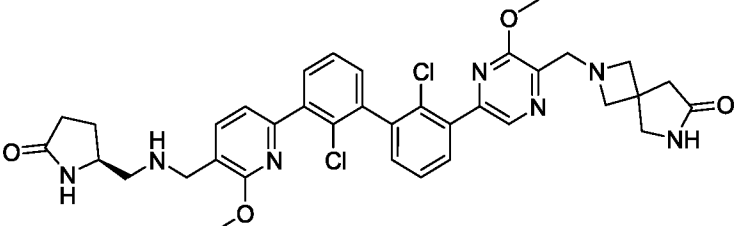
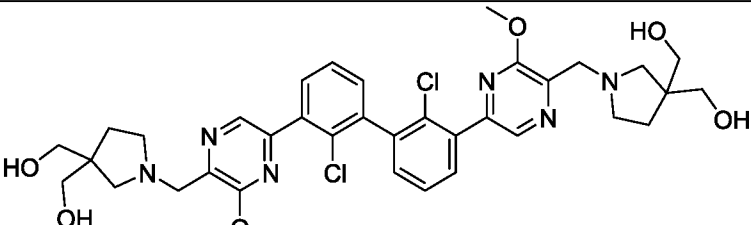
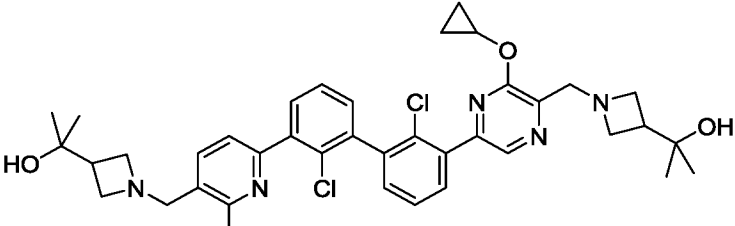
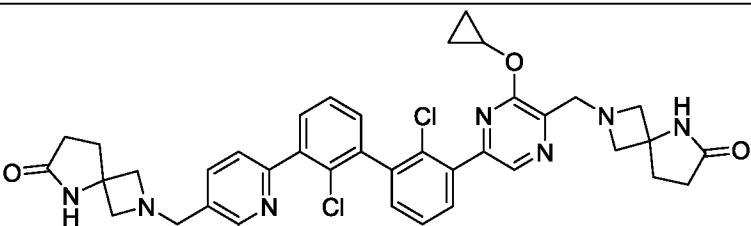
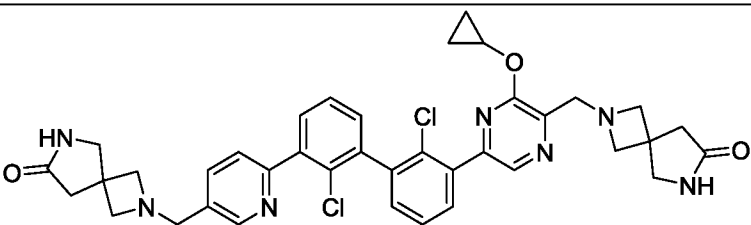
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
632		716,1	14
633		702,1	14
634		725,2	3
635		718,2	26
636		740,2	26
637		740,2	26

Таблица 1

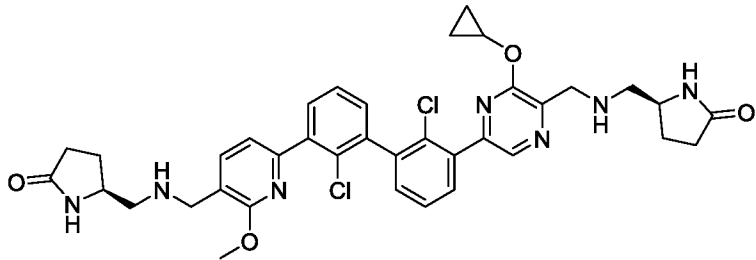
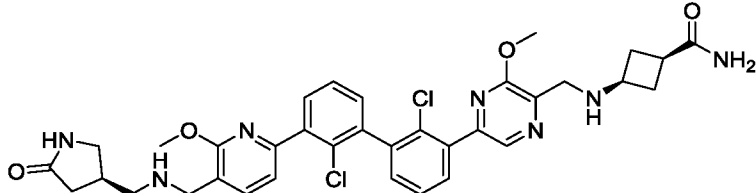
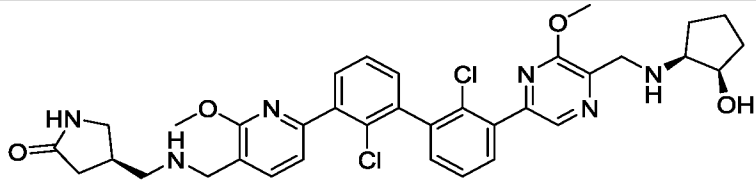
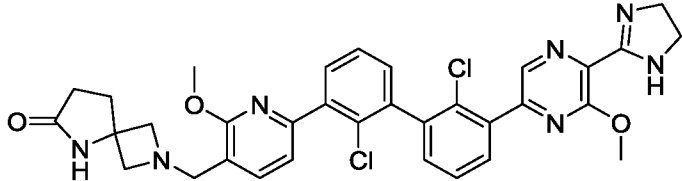
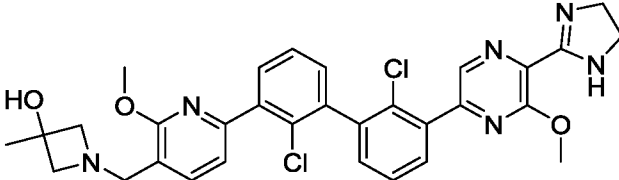
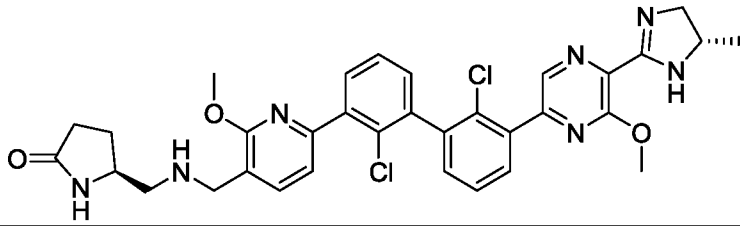
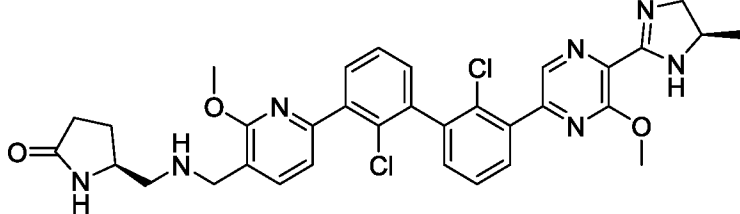
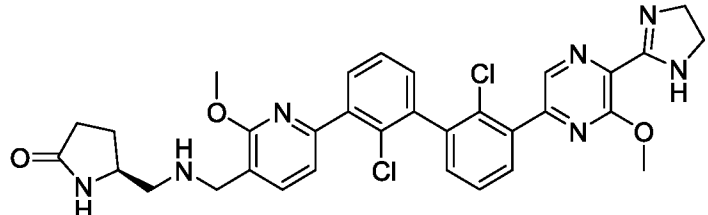
№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
638		716,3	26
639		690,2	14
640		677,2	14
641		644,168	10
642		605,182	10
643		646,196	10
644		646,211	10
645		632,19	10

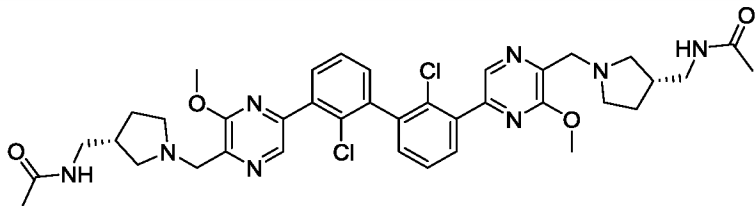
Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
646		647,195	10
647		647,209	10
648		692,175	2
649		698,096	26
650		712,055	26
651		712,082	26
652		691,07	13
653		730,12	13

Таблица 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
654		760,96	13
655		745,1	13
656		677,33	14
657		723,1	3
658		691,14	2
659		705,17	2
660		719,8	3
661		691,16	3
662		723,389	1

Таблиця 1

№	Структура	ES/MS (m/z, M+H ⁺)	Метод
663		747,2	3

Дані ЯМР для окремих сполук приведені нижче у таблиці 2.

Таблиця 2

№	ЯМР
1	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,70 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,68 - 7,44 (m, 4H), 4,82 - 4,03 (m, 16H), 2,58 (d, J = 8,2 Гц, 4H), 2,46 (d, J = 8,0 Гц, 4H).
2	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (td, J = 7,2, 2,7 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 7,3, 2,2 Гц, 1H), 7,65 - 7,42 (m, 4H), 4,72 (s, 9H), 4,34 (d, J = 34,3 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 21,4 Гц, 9H).
3	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,67 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,65 - 7,41 (m, 4H), 4,72 (s, 6H), 4,39 (s, 6H), 4,14 (d, J = 21,3 Гц, 8H), 3,37 (s, 6H).
4	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,66 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,43 (m, 4H), 4,79 - 4,02 (m, 24H), 1,86 (s, 6H).
5	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,77 - 8,66 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,26 - 8,14 (m, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,43 (m, 4H), 4,49 (d, J = 6,5 Гц, 4H), 4,18 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 3,95 - 3,83 (m, 4H).
6	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,80 - 8,66 (m, 1H), 8,62 - 8,51 (m, 1H), 8,31 - 8,11 (m, 1H), 7,83 - 7,40 (m, 5H), 4,66 - 4,43 (m, 4H), 4,23 - 4,05 (m, 7H), 3,05 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 2,52 - 2,32 (m, 5H), 1,97 (d, J = 8,9 Гц, 2H).
7	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,25 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,57 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,75 (dt, J = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 7,63 (dq, J = 7,6, 4,0 Гц, 3H), 7,55 (ddd, J = 7,5, 5,7, 1,8 Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,22 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 4,01 (d, J = 7,8 Гц, 6H), 3,93 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,48 - 2,42 (m, 5H), 2,25 - 2,09 (m, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,78 (s, 1H).
8	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,23 (s, 1H), 8,56 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,76 (dt, J = 7,7, 2,0 Гц, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 7,9, 1,8 Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,02 (s, 6H), 3,94 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,80 (dd, J = 11,9, 6,3 Гц, 1H).
9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,26 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,6, 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,58 (m, 3H), 7,55 (ddd, J = 7,6, 5,1, 1,8 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,01 (d, J = 9,2 Гц, 6H), 3,94 (s, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,24 - 2,09 (m, 3H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,69 (s, 3H).
10	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,24 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 9,2, 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,51 (m, 6H), 4,65 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 4H), 1,78 (s, 1H).
11	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,54 (s, 2H), 9,21 (s, 2H), 8,57 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 5,62 (s, 1H), 4,47 (s, 5H), 4,09 - 3,95 (m, 6H), 3,96 - 3,83 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,50 (dd, J = 9,4, 3,8 Гц, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,24 - 2,09 (m, 3H), 1,78 (s, 1H).
12	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,90 (s, 2H), 9,21 (s, 2H), 8,56 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,76 (dt, J = 7,6, 1,9 Гц, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,02 (s, 6H), 3,94 (s, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,26 - 2,09 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,85 - 1,75 (m, 1H).
13	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,25 (s, 2H), 9,14 (s, 1H), 8,55 (d, J = 16,1 Гц, 2H), 7,79 - 7,52 (m, 9H), 4,46 (s, 3H), 4,32 (s, 1H), 4,01 (m, 6H), 3,43 (s, 1H), 3,25 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,25 - 2,19 (m, 2H), 2,23 - 2,09 (m, 3H), 1,80 (dd, J = 11,8, 6,3 Гц, 1H).

Таблица 2

№	ЯМР
14	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,48 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,74 (td, J = 7,4, 1,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,56 (m, 3H), 7,56 (ddd, J = 7,6, 3,0, 1,8 Гц, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,78 (d, J = 14,9 Гц, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,44 (d, J = 18,7 Гц, 5H), 4,35 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,94 (s, 1H), 3,92 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,52 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 3,29-3,10 (m, 2H) 2,29 - 2,09 (m, 5H), 1,94 (dd, J = 14,1, 7,1 Гц, 2H), 1,80 (dd, J = 12,1, 6,5 Гц, 1H).
15	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,22 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,51 (m, 6H), 4,46 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,02 (s, 3), 3,99 (s, 3H), 3,94 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 8H), 1,80 (dd, J = 11,7, 6,4 Гц, 1H).
16	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,74 (td, J = 7,4, 1,8 Гц, 2H), 7,68 - 7,52 (m, 5H), 6,07 (s, 1H), 4,75 - 4,67 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,12 (dd, J = 25,4, 6,6 Гц, 2H), 4,02 (d, J = 4,9 Гц, 6H), 3,94 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,25 - 2,09 (m, 3H), 1,80 (dd, J = 11,8, 6,5 Гц, 1H), 1,44 (d, J = 18,5 Гц, 3H).
17	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 1,8, 0,9 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 7,49 (ddd, J = 7,6, 2,5, 1,8 Гц, 2H), 4,53 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,51 - 4,38 (m, 3H), 4,12 (d, J = 3,1 Гц, 7H), 3,69 - 3,56 (m, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 4H), 2,50 - 2,35 (m, 3H), 2,22 (dt, J = 12,9, 7,8 Гц, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10 - 1,92 (m, 3H), 1,88 - 1,77 (m, 1H).
21	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 7,7, 3,3, 1,7 Гц, 2H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 7,8, 1,8 Гц, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,61 - 4,48 (m, 3H), 4,16 - 4,07 (m, 7H), 4,04 - 3,93 (m, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 3,67 (dd, J = 11,1, 7,2 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 12,9 Гц, 5H), 2,51 - 2,28 (m, 5H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,09 (dd, J = 14,4, 7,3 Гц, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 3H).
23	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 7,7, 4,3, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,94 (d, J = 15,4 Гц, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,54 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 0,8 Гц, 7H), 3,99 (dd, J = 11,7, 3,3 Гц, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 3H), 3,44 - 3,33 (m, 3H), 2,51 - 2,37 (m, 3H), 2,36 - 1,89 (m, 7H).
24	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 7,7, 4,4, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,94 (d, J = 15,4 Гц, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,13 (s, 7H), 3,99 (dd, J = 11,7, 3,2 Гц, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 3H), 3,44 - 3,33 (m, 4H), 2,51 - 2,36 (m, 3H), 2,36 - 1,89 (m, 6H).
28	¹ H (MeOH-d ₄ , 400 МГц, d): 8,58 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 7,74 (dd, 2H); 7,61 (td, 2H); 7,50 (dt, 2H); 4,61 (d, 2H); 4,56 (dd, 2H); 4,14 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 3,37 (m, 2H); 2,50 - 2,38 (m, 3H); 2,02 (d, 2H); 2,00 (m, 2H).
30	¹ H (MeOH-d ₄ , 400 МГц, d): 8,54 (s, 2H); 7,74 (dd, 2H); 7,68 (d, 2H); 7,61 (t, 2H); 7,50 (dd, 2H); 6,46 (d, 2H); 4,49 (s, 4H); 4,41 (s, 4H); 4,13 (s, 6H); 3,94 (s, 6H).
32	¹ H (MeOH-d ₄ , 400 МГц, d): 8,58 (s, 1H); 8,56 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,75 (dd, 2H); 7,62 (td, 2H); 7,48 (dt, 2H); 4,60 - 4,45 (m, 8H); 4,14 (s, 3H); 4,13 (s, 3H); 4,20 - 4,08 (m, 1H); 3,38 (m, 2H); 2,60 - 2,40 (m, 3H); 2,00 - 1,85 (m, 1H); 1,55 (t, 3H).
33	¹ H (MeOH-d ₄ , 400 МГц, d): 8,57 (s, 1H); 8,55 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,75 (dd, 2H); 7,62 (td, 2H); 7,48 (dt, 2H); 4,60 (broad s, 4H), 4,15 (broad s, 6H); 4,17 - 4,12 (m, 2H); 3,60 (t, 2H); 3,38 (t, 1H); 3,28 (t, 2H); 2,50 - 2,38 (m, 3H); 2,05 - 1,95 (m, 2H).
35	¹ H (MeOH-d ₄ , 400 МГц, d): 8,52 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 7,98 (s, 1H); 7,72 (dd, 2H); 7,57 (td, 2H); 7,48 (dt, 2H); 4,58 (s, 2H); 4,52 (broad s, 4H), 4,11 (s, 3H); 4,10 (s, 3H); 4,17 - 4,12 (m, 2H); 3,38 (m, 2H); 2,50 - 2,38 (m, 3H); 2,05 - 1,95 (m, 2H).
43	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 3,1 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,63 - 4,43 (m, 4H), 4,11 (s, 7H), 3,71 (td, J = 6,8, 1,1 Гц, 2H), 3,61 (td, J = 6,7, 1,1 Гц, 2H), 3,36 (h, J = 5,4 Гц, 2H), 2,53 - 2,26 (m, 3H), 2,05 - 1,89 (m, 1H).
44	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,20 (d, J = 46,7 Гц, 4H), 8,55 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 7,75 (dt, J = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 7,69 - 7,59 (m, 3H), 7,56 (dt, J = 7,6, 2,2 Гц, 2H), 6,36 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,43 (dd, J = 14,8, 8,9 Гц, 5H), 4,02 (d, J = 4,5 Гц, 7H), 3,93 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 3,33 (q, J = 5,7 Гц, 2H), 3,27 - 3,02 (m, 5H), 2,27 - 2,09 (m, 3H), 1,79 (tt, J = 11,1, 5,5 Гц, 1H).
45	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,19 (d, J = 49,3 Гц, 5H), 8,56 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,69 - 7,50 (m, 7H), 7,12 (s, 1H), 4,62 - 4,34 (m, 5H), 4,02 (d, J = 3,7 Гц, 7H), 3,93 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 3,34 - 3,08 (m, 6H), 2,58 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 2,28 - 2,06 (m, 3H), 1,90 - 1,67 (m, 1H).

Таблица 2

№	ЯМР
46	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 5,9, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,0 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,12 (s, 7H), 3,36 (h, J = 5,5 Гц, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,52 – 2,29 (m, 3H), 2,04 – 1,90 (m, 1H).
47	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 7,75 – 7,67 (m, 2H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,63 – 4,45 (m, 6H), 4,11 (d, J = 1,0 Гц, 7H), 3,64 – 3,32 (m, 5H), 2,53 – 2,23 (m, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 1H).
49	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 4H), 7,57 (td, J = 7,7, 0,7 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,11 (d, J = 3,8 Гц, 7H), 3,50 – 3,39 (m, 2H), 3,39 – 3,32 (m, 2H), 3,05 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 2,52 – 2,30 (m, 3H), 2,05 – 1,88 (m, 1H).
50	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 7,7, 4,2, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (td, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 2,3 Гц, 7H), 3,90 (s, 2H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,52 – 2,30 (m, 3H), 2,07 – 1,86 (m, 1H).
72	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,01 (s, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,51 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 – 4,42 (m, 4H), 4,45 (s, 4H), 4,18 (q, J = 10,0, 9,5 Гц, 4H), 3,02 (s, 6H), 2,76 – 2,63 (m, 2H), 2,63 – 2,48 (m, 2H).
73	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,05 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 4,53 – 4,42 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,23 – 4,13 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,75 – 2,62 (m, 1H), 2,60 – 2,50 (m, 1H).
74	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,05 (s, 2H), 7,64 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,42 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,21 (s, 4H), 3,02 (s, 6H), 2,88 (s, 6H).
76	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,01 (s, 2H), 7,62 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,77 – 4,07 (m, 20H), 3,01 (s, 6H), 1,86 (s, 6H).
77	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,02 (s, 2H), 7,63 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,81 – 3,88 (m, 14H), 3,01 (s, 6H).
78	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,02 (s, 2H), 7,62 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,73 – 4,13 (m, 12H), 3,91 – 3,59 (m, 4H), 3,02 (s, 6H), 2,90 – 2,67 (m, 4H).
79	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,02 (s, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 2H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,94 – 4,06 (m, 12H), 3,02 (s, 6H), 2,57 (t, J = 7,9 Гц, 4H), 2,42 (t, J = 7,9 Гц, 4H).
82	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,75 (s, 2H), 7,67 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,97 – 3,83 (m, 14), 2,92 (q, J = 7,5 Гц, 4H), 1,38 (t, J = 7,5 Гц, 6H).
83	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,76 (s, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,4, 1,8 Гц, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,64 – 4,29 (m, 8H), 3,90 – 3,60 (m, 4H), 2,97 – 2,72 (m, 8H), 1,39 (t, J = 7,5 Гц, 6H).
84	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,77 (s, 2H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,88 (s, 4H), 4,78 – 4,23 (m, 8H), 2,92 (q, J = 7,5 Гц, 4H), 2,58 (t, J = 7,9 Гц, 4H), 2,42 (t, J = 7,8 Гц, 4H), 1,40 (t, J = 7,5 Гц, 6H).
88	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,60 (s, 2H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,83 – 3,91 (m, 14), 2,69 (s, 6H).
89	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,60 (s, 2H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,68 – 4,27 (m, 8H), 3,88 – 3,55 (m, 4H), 2,93 – 2,71 (m, 4H), 2,70 (s, 6H).
90	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,60 (s, 2H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,72 – 4,18 (m, 8H), 2,70 (s, 6H), 2,57 (t, J = 7,9 Гц, 4H), 2,42 (t, J = 7,9 Гц, 4H).
93	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,75 (s, 2H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,85 – 4,63 (m, 8H), 4,46 – 4,22 (m, 4H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 2,63 (s, 6H).
100	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,64 – 7,49 (m, 3H), 7,45 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,97 – 3,93 (m, 14H), 3,05 (s, 6H).

Таблица 2

№	ЯМР
101	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,33 (s, 2H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,53 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,81 (s, 4H), 4,57 - 4,17 (m, 8H), 3,86 - 3,59 (m, 4H), 3,05 (s, 12H), 2,90 - 2,66 (m, 4H).
102	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,65 - 7,48 (m, 3H), 7,45 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,62 - 4,12 (m, 8H), 3,90 - 3,58 (m, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,90 - 2,65 (m, 2H).
103	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,34 (s, 2H), 7,66 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,54 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,82 (s, 4H), 4,75 - 4,11 (m, 8H), 3,06 (s, 12H), 2,60 - 2,49 (m, 4H), 2,47 - 2,32 (m, 4H).
104	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,94 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,65 - 7,49 (m, 3H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,87 - 4,17 (m, 10H), 3,06 (s, 6H), 2,61 - 2,51 (m, 4H), 2,46 - 2,35 (m, 4H).
112	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,43 (s, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 4H), 7,43 (dd, J = 5,2, 4,1 Гц, 2H), 4,83 - 4,00 (m, 14H), 4,10 (s, 6H).
113	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (s, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 4H), 7,44 (dd, J = 5,8, 3,5 Гц, 2H), 4,60 - 4,43 (m, 4H), 4,18 - 4,05 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,37 - 3,30 (m, 4H), 2,54 - 2,34 (m, 6H), 2,06 - 1,93 (m, 2H).
114	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 - 7,40 (m, 7H), 4,74 (s, 2H), 4,61 - 4,29 (m, 4H), 4,18 (s, 4H), 4,10 (s, 6H), 3,83 - 3,65 (m, 2H), 2,89 - 2,59 (m, 2H).
116	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 - 7,40 (m, 7H), 4,83 - 4,21 (m, 7H), 4,18 (s, 4H), 4,10 (s, 6H).
120	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,74 (s, 4H), 4,69 - 4,19 (m, 8H), 4,11 (s, 6H), 3,89 - 3,60 (m, 4H), 2,97 - 2,54 (m, 4H).
121	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,82 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,65 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,57 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,64 - 4,51 (m, 2H), 4,32 - 4,23 (m, 2H), 4,26 (s, 6H), 3,73 (dd, J = 11,7, 8,0 Гц, 2H), 1,50 (d, J = 6,4 Гц, 6H).
122	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,47 (s, 1H), 7,79 - 7,03 (m, 9H), 4,56 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).
123	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,47 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,59 - 7,40 (m, 5H), 7,37 (dd, J = 7,4, 1,9 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,61 - 4,19 (m, 10H), 4,11 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,85 - 3,60 (m, 4H), 2,92 - 2,66 (m, 4H).
124	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,61 - 7,41 (m, 5H), 7,38 (dd, J = 7,3, 1,9 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,83 - 4,23 (m, 12H), 4,11 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 2,63 - 2,33 (m, 8H).
125	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,42 (m, 5H), 7,38 (dd, J = 7,4, 2,1 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 2H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,39 - 3,17 (m, 4H), 2,51 - 2,27 (m, 6H), 2,08 - 1,72 (m, 2H).
126	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,60 - 4,43 (m, 2H), 4,41 - 4,26 (m, 2H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,38 - 3,20 (m, 4H), 2,54 - 2,24 (m, 6H), 2,10 - 1,76 (m, 2H).
130	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,75 - 4,55 (m, 6H), 4,11 (s, 6H), 4,06 - 3,28 (m, 8H), 2,49 - 2,00 (m, 4H).
131	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,48 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,81 - 3,95 (m, 14H), 4,10 (s, 6H).
133	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,82 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,65 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,57 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,59 - 4,49 (m, 2H), 4,26 (s, 6H), 4,22 (t, J = 11,9 Гц, 2H), 4,05 (dd, J = 11,8, 7,5 Гц, 2H), 3,85 (dd, J = 11,8, 3,6 Гц, 2H), 3,72 (dd, J = 11,8, 3,6 Гц, 2H).

Таблица 2

№	ЯМР
134	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,82 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,65 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,57 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 4,63 – 4,43 (m, 2H), 4,26 (s, 6H), 4,22 (t, J = 11,9 Гц, 2H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 11,8, 3,7 Гц, 2H), 3,72 (dd, J = 11,8, 3,6 Гц, 2H).
136	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,49 (s, 2H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,74 (s, 4H), 4,69 – 4,18 (m, 8H), 4,12 (s, 6H), 2,63 – 2,52 (m, 2H), 2,42 (t, J = 7,7 Гц, 2H).
137	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,49 (s, 4H), 4,40 (ddd, J = 9,8, 6,3, 2,9 Гц, 2H), 4,11 (s, 6H), 3,41 (dd, J = 12,7, 3,1 Гц, 2H), 3,21 (dd, J = 12,6, 9,8 Гц, 2H), 2,59 (d, J = 6,3 Гц, 4H).
138	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,45 (m, 4H), 4,18 – 4,07 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,39 – 3,31 (m, 4H), 2,53 – 2,25 (m, 6H), 2,08 – 1,81 (m, 2H).
139	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,58 – 4,47 (m, 4H), 4,18 – 4,07 (m, 2H), 4,12 (s, 6H), 3,42 – 3,27 (m, 4H), 2,54 – 2,25 (m, 6H), 2,08 – 1,83 (m, 2H).
140	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,49 (s, 6H), 4,11 (s, 8H), 3,91 – 3,87 (m, 4H), 3,37 – 3,27 (m, 4H).
141	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,82 (s, 2H), 7,83 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,65 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,57 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,26 (s, 6H), 4,15 (s, 8H).
156	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,78 – 7,30 (m, 7H), 4,60 – 4,40 (m, 4H), 4,30 – 3,87 (m, 11H), 3,63 – 3,36 (m, 4H), 2,57 – 2,29 (m, 3H), 2,05 – 1,89 (m, 1H), 1,32 (d, J = 10,3 Гц, 3H).
157	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 – 7,34 (m, 7H), 4,62 – 4,04 (m, 15H), 3,38 (d, J = 4,3 Гц, 5H), 2,53 – 2,33 (m, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 1H).
158	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,81 – 7,34 (m, 7H), 4,63 – 4,44 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,20-4,05 (m, 7H), 3,50 – 3,35 (m, 6H), 2,53 – 2,31 (m, 3H), 2,10 – 1,72 (m, 5H), 1,31 (s, 3H).
159	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 7,63 – 7,34 (m, 5H), 4,61 – 4,35 (m, 4H), 4,13 (d, J = 13,6 Гц, 7H), 3,92 – 3,11 (m, 6H), 2,52 – 1,92 (m, 6H), 1,48 (s, 3H).
160	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72 (ddd, J = 10,6, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,65 – 7,36 (m, 5H), 4,62 – 4,49 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,20-4,04(m, 7H), 3,62 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,51 – 3,43 (m, 2H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 2H), 3,21 – 3,07 (m, 2H), 2,55 – 2,34 (m, 3H), 2,12 – 1,44 (m, 6H).
161	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 (ddd, J = 16,8, 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,66 – 7,31 (m, 5H), 4,64 – 4,50 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,20-4,04 (m, 7H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,0 Гц, 2H), 2,55 – 2,33 (m, 3H), 2,06 – 1,97 (m, 1H).
162	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,79 – 7,32 (m, 7H), 4,63 – 4,46 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,13 (d, J = 12,1 Гц, 9H), 3,50 (td, J = 12,1, 2,1 Гц, 3H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 2H), 2,60 – 2,32 (m, 3H), 2,15 (dd, J = 12,0, 3,9 Гц, 2H), 2,08 – 1,90 (m, 1H), 1,76 (qd, J = 12,2, 4,7 Гц, 2H).
163	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,72 (ddd, J = 10,3, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,66 – 7,35 (m, 5H), 4,62 – 4,48 (m, 2H), 4,43 (d, J = 21,3 Гц, 2H), 4,21-4,04 (m, 7H), 3,66 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 3,50 – 3,35 (m, 2H), 3,23 – 3,10 (m, 2H), 2,75 – 1,85 (m, 9H).
164	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,81 – 7,30 (m, 7H), 4,82 – 4,29 (m, 7H), 4,13 (d, J = 15,8 Гц, 9H), 3,44 – 3,36 (m, 2H), 2,57 – 2,30 (m, 3H), 2,07 – 1,87 (m, 1H).
165	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,79 – 7,33 (m, 7H), 4,65 – 4,50 (m, 3H), 4,48 – 4,30 (m, 2H), 4,27 – 4,06 (m, 9H), 4,02 (dd, J = 11,0, 3,2 Гц, 1H), 3,73 (dt, J = 5,7, 2,8 Гц, 1H), 3,63 (dd, J = 9,8, 4,4 Гц, 1H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 2H), 2,56 – 2,31 (m, 3H), 2,12 – 1,90 (m, 1H).
166	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 – 7,33 (m, 7H), 4,63 – 4,48 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,26 (tt, J = 8,5, 4,4 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 8,2 Гц, 7H), 3,90 (dd, J = 11,7, 7,6 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 11,7, 4,0 Гц, 1H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 2H), 2,93 (dd, J = 17,8, 8,8 Гц, 1H), 2,59 (dd, J = 17,8, 4,7 Гц, 1H), 2,54 – 2,30 (m, 3H), 2,00 (ddd, J = 13,1, 5,7, 3,5 Гц, 1H).

Таблица 2

№	ЯМР
167	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,79 - 7,35 (m, 7H), 4,63 - 4,47 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,26 (dt, J = 8,2, 4,2 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 8,2 Гц, 7H), 3,90 (dd, J = 11,6, 7,6 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 11,6, 3,9 Гц, 1H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 2H), 2,93 (dd, J = 17,8, 8,8 Гц, 1H), 2,59 (dd, J = 17,8, 4,7 Гц, 1H), 2,54 - 2,36 (m, 3H), 2,07 - 1,94 (m, 1H).
168	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,80 - 7,37 (m, 7H), 4,62 - 4,33 (m, 9H), 4,13 (d, J = 12,3 Гц, 6H), 3,83 (s, 2H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 2H), 2,58 - 2,35 (m, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H).
169	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,79 - 7,30 (m, 7H), 4,61 - 4,48 (m, 3H), 4,38 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,22 (dd, J = 10,6, 8,6 Гц, 1H), 4,13 (d, J = 11,1 Гц, 7H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 2,66 (ddt, J = 8,7, 6,5, 3,3 Гц, 1H), 2,54 - 2,35 (m, 3H), 2,33 - 2,18 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H).
170	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 - 7,31 (m, 7H), 4,65 - 4,46 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,20 - 3,97 (m, 10H), 3,88 (dd, J = 10,8, 5,7 Гц, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 6,2, 5,3 Гц, 2H), 2,56 - 2,34 (m, 4H), 2,22 - 1,96 (m, 2H).
171	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 (ddd, J = 19,1, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,63 - 7,33 (m, 5H), 4,62 - 4,48 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,22 - 3,96 (m, 10H), 3,88 (dd, J = 10,8, 5,7 Гц, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 2H), 2,57 - 2,37 (m, 4H), 2,21 - 1,96 (m, 2H).
172	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,1 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 4,62 - 4,48 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,24 - 4,05 (m, 8H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,27 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 2,66 - 2,14 (m, 6H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,85 - 1,67 (m, 2H).
173	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 7,5, 5,6, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (td, J = 7,7, 2,7 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,75 (d, J = 9,9 Гц, 4H), 4,64 - 4,49 (m, 2H), 4,41 (s, 3H), 4,27-4,03 (m, 7H), 3,39 (t, J = 5,3 Гц, 5H), 2,57 - 2,34 (m, 3H), 2,04 - 1,97 (m, 1H).
174	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 7,75 (dt, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,6, 0,9 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 4,81 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,62 - 4,47 (m, 2H), 4,19-4,04 (m, 7H), 4,07 - 3,47 (m, 3H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 3,29-3,11 (m, 1H), 2,57 - 1,97 (m, 6H), 1,49 (d, J = 1,6 Гц, 3H).
175	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,73 (tt, J = 6,3, 1,6 Гц, 2H), 7,60 (td, J = 7,6, 3,0 Гц, 2H), 7,50 (dt, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 4,70 (d, J = 19,7 Гц, 2H), 4,55 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,53 - 4,43 (m, 1H), 4,26 - 4,06 (m, 9H), 4,02 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,0 Гц, 2H), 2,60 - 2,35 (m, 3H), 2,13 - 1,93 (m, 1H), 1,35 (d, J = 32,2 Гц, 3H).
176	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 7,2, 5,3, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (td, J = 7,7, 3,0 Гц, 2H), 7,50 (dt, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 4,71 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 4,59 - 4,22 (m, 6H), 4,19-4,07 (m, 7H), 3,79 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 2H), 3,27 - 3,03 (m, 1H), 2,60 - 2,33 (m, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 1H).
177	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 5,25 (d, J = 53,4 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,22-4,10 (m, 7H), 4,03 - 3,85 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,71 - 1,78 (m, 10H).
178	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 5,14-4,97 (m, 1H), 4,63 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,55 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,15 (s, 7H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,11-2,99 (m, 1H), 2,44 (q, J = 11,9, 10,7 Гц, 3H), 1,99 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 1,64 - 1,24 (m, 2H).
179	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,64 - 4,44 (m, 4H), 4,21-4,08 (m, 7H), 3,38 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,13 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 2,52 - 2,33 (m, 3H), 1,98 (dd, J = 11,8, 6,5 Гц, 1H), 1,29 - 1,12 (m, 1H), 0,84 - 0,71 (m, 2H), 0,49 (d, J = 5,0 Гц, 2H).
185	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,73 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,15 (m, 7H), 3,83 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,53 - 2,36 (m, 5H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,03 (dtd, J = 23,7, 9,1, 4,9 Гц, 3H).

Таблица 2

№	ЯМР
186	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,61 (td, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 7,52 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 4,55 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 4,50 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,14 (s, 5H), 3,95 (q, J = 7,4 Гц, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,53 – 2,36 (m, 3H), 2,17 (dq, J = 15,7, 7,8 Гц, 1H), 2,02 (ddtd, J = 17,9, 13,6, 9,8, 9,2, 4,4 Гц, 3H), 1,85 (ddd, J = 13,2, 9,4, 5,0 Гц, 1H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,68 – 1,55 (m, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 1H).
187	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (t, J = 1,4 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,1 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,66 – 4,49 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 2,53 – 2,36 (m, 3H), 1,99 (ddt, J = 14,3, 10,3, 4,7 Гц, 2H), 1,85 (td, J = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 0,97 (m, 1H), 0,85 (m, 1H).
188	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 2H), 7,76 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,74 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,61 – 4,49 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,14 (s, 4H), 4,12 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,93 (d, J = 23,2 z, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,41 – 3,36 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,53 – 2,35 (m, 3H), 2,17 (s, 1H), 2,06 – 1,91 (m, 1H).
189	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 2H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,56 – 7,46 (m, 2H), 4,53 (s, 4H), 4,44 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 4,20 (t, J = 9,4 Гц, 2H), 4,15 (s, 6H), 4,06 (dd, J = 9,1, 5,5 Гц, 2H), 3,86 (dd, J = 10,3, 5,6 Гц, 2H), 3,54 (d, J = 7,5 Гц, 4H), 3,21 – 3,08 (m, 2H), 1,89 (s, 6H).
190	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (dd, J = 7,9, 1,8 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,37 (s, 4H), 4,32 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,14 (s, 6H), 4,08 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,93 (q, J = 8,2 Гц, 2H), 2,74 (dt, J = 12,6, 9,9 Гц, 4H), 2,53 (t, J = 10,8 Гц, 4H), 1,92 – 1,84 (m, 6H).
191	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,52 (dd, J = 7,4, 1,7 Гц, 2H), 4,62 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,46 – 4,32 (m, 3H), 4,15 (s, 7H), 3,38 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 2,44 (h, J = 7,4, 6,9 Гц, 3H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,95 (s, 3H).
192	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,62 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,49 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,15 (m, 5H), 4,14 (m, 5H), 3,39 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 2,55 – 2,33 (m, 3H), 1,99 (q, J = 10,0 Гц, 1H), 1,89 (s, 3H).
193	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,78 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,15 (s, 7H), 4,00 (s, 2H), 3,54 (m, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,63 (d, J = 17,4 Гц, 1H), 2,55 – 2,34 (m, 3H), 2,27 (m, 3H), 1,99 (d, J = 8,1 Гц, 1H).
194	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,65 – 4,46 (m, 4H), 4,26 – 4,02 (m, 8H), 3,93 (dd, J = 13,1, 7,3 Гц, 1H), 3,79 (dd, J = 16,3, 10,4 Гц, 1H), 3,71 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 2,70 – 2,55 (m, 1H), 2,55 – 2,42 (m, 3H), 2,42 – 2,19 (m, 1H), 2,12 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 1,99 (d, J = 9,4 Гц, 1H).
195	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (s, 7H), 3,69 (s, 1H), 3,38 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 2,44 (q, J = 11,8, 10,7 Гц, 3H), 2,31 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 2,10 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 1,99 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,64 (q, J = 12,7 Гц, 2H), 1,39 (q, J = 15,5, 14,2 Гц, 3H).
196	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 2H), 7,78 – 7,71 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,15 (s, 7H), 3,67 (dd, J = 10,3, 8,1 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 3,30 – 3,21 (m, 1H), 3,01 (p, J = 7,4 Гц, 1H), 2,63 (dd, J = 16,9, 8,8 Гц, 1H), 2,47 (td, J = 17,7, 16,9, 9,4 Гц, 3H), 2,32 (dd, J = 16,9, 7,5 Гц, 1H), 1,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H).
197	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,21 – 4,11 (m, 7H), 4,02 (s, 5H), 3,38 (s, 1H), 2,46 (dd, J = 12,0, 7,4 Гц, 4H), 2,41 – 2,21 (m, 1H), 2,00 (d, J = 11,7 Гц, 1H).

Таблица 2

№	ЯМР
198	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,73 (s, 1H), 4,55 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 2,1 Гц, 7H), 3,37 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,01 (m, 5H).
199	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 4,56 (d, J = 3,3 Гц, 4H), 4,35 (m, 1H), 4,21 – 4,04 (m, 7H), 3,92 (dd, J = 11,5, 7,7 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 11,6, 4,0 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 2,94 (dd, J = 17,7, 8,8 Гц, 1H), 2,66 (dd, J = 17,7, 4,9 Гц, 1H), 2,54 – 2,36 (m, 3H), 2,06 – 1,92 (m, 1H).
200	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,62 – 4,50 (m, 4H), 4,35 (s, 1H), 4,15 (m, 7H), 3,92 (dd, J = 11,5, 7,7 Гц, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,38 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 2,93 (dd, J = 17,6, 8,7 Гц, 1H), 2,66 (dd, J = 17,7, 4,9 Гц, 1H), 2,55 – 2,34 (m, 3H), 2,00 (d, J = 12,4 Гц, 1H).
201	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,57 – 7,48 (m, 4H), 4,58 (s, 2H), 4,56 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 1,9 Гц, 7H), 3,72 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 3,59 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 3,38 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 2,55 – 2,34 (m, 3H), 2,02 (dd, J = 19,7, 9,9 Гц, 1H).
202	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,3, 1,7 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,15 (m, 7H), 3,92 (s, 1H), 3,47 – 3,35 (m, 5H), 2,53 – 2,40 (m, 5H), 2,35 (dd, J = 15,0, 6,8 Гц, 1H), 1,97 (q, J = 12,1, 10,3 Гц, 2H), 1,88 (dd, J = 13,0, 8,8 Гц, 1H).
203	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,76 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 7,62 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,15 (s, 6H), 3,77 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,53 – 2,37 (m, 5H), 2,21 (s, 1H), 2,09 (s, 8H), 1,98 (m, J = 9,0 Гц, 1H).
204	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,15 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 4,06 (m, 1H), 4,00 – 3,77 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,38 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,44 (q, J = 11,7, 10,6 Гц, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,06 – 1,93 (m, 4H).
205	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,56 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,44 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4,30 (t, J = 14,4 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 3,78 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 3H), 2,54 – 2,40 (m, 3H), 2,36 (d, J = 18,0 Гц, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,08 – 1,94 (m, 1H), 1,90 (d, J = 11,9 Гц, 3H), 1,78 – 1,55 (m, 1H).
206	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,72 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 4,64 – 4,48 (m, 4H), 4,15 (d, J = 1,8 Гц, 8H), 3,67 – 3,54 (m, 1H), 3,38 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,24 (t, J = 13,2 Гц, 1H), 2,72 (dd, J = 14,4, 11,7 Гц, 1H), 2,55 – 2,36 (m, 3H), 2,30 (t, J = 15,4 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (q, J = 10,1 Гц, 1H), 1,73 (tt, J = 12,2, 6,1 Гц, 1H), 1,65 – 1,54 (m, 1H).
207	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,74 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,15 (d, J = 1,8 Гц, 7H), 3,90 (s, 2H), 3,38 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 2,53 – 2,32 (m, 3H), 2,06 – 1,93 (m, 1H).
208	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 8,0, 1,7 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,14 (s, 4H), 4,08 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,38 (d, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,47 – 2,37 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,90 – 1,84 (m, 3H).
209	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (s, 2H), 7,73 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,73 (s, 4H), 4,65 (s, 4H), 4,47 (m, 8H), 4,23 (m, 4H), 4,14 (s, 6H), 1,89 (s, 6H).
221	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,6, 1,1 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 4,62 – 4,48 (m, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,14 (d, J = 3,9 Гц, 6H), 3,85 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,47 – 3,33 (m, 7H), 2,58 – 2,33 (m, 5H), 2,17 – 2,07 (m, 4H), 2,05 – 1,93 (m, 1H).
222	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,59 – 8,51 (m, 2H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,60 (td, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,62 – 4,45 (m, 4H), 4,15 (d, J = 1,2 Гц, 6H), 3,95 (q, J = 6,6, 6,1 Гц, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 3,48 – 3,33 (m, 5H), 2,79 – 2,54 (m, 3H), 2,53 – 2,07 (m, 6H), 2,08 – 1,93 (m, 2H).

Таблица 2

№	ЯМР
224	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,58 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 7,75 (ddd, J = 7,3, 5,4, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 5,02 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 4,69 – 4,58 (m, 1H), 4,55 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 3,1 Гц, 7H), 4,06 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,02 – 3,87 (m, 3H), 3,51 – 3,45 (m, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 4H), 2,63 – 2,47 (m, 2H), 2,50 – 2,36 (m, 4H), 2,05 – 1,94 (m, 2H).
225	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,74 (ddd, J = 7,4, 5,5, 1,8 Гц, 2H), 7,60 (td, J = 7,6, 2,9 Гц, 2H), 7,50 (dt, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,62 – 4,44 (m, 3H), 4,31 – 4,23 (m, 2H), 4,14 (d, J = 7,7 Гц, 7H), 4,08 – 3,98 (m, 2H), 3,51 – 3,33 (m, 5H), 3,20 – 3,07 (m, 1H), 2,54 – 2,36 (m, 4H), 2,08 – 1,90 (m, 3H).
227	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (d, J = 1,0 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 4,63 – 4,48 (m, 4H), 4,15 (d, J = 1,0 Гц, 6H), 3,90 – 3,53 (m, 4H), 3,49 – 3,33 (m, 3H), 3,28 – 3,18 (m, 1H), 2,85 – 2,65 (m, 1H), 2,54 – 2,36 (m, 4H), 2,28 (ddd, J = 24,7, 12,2, 5,2 Гц, 1H), 2,09 (d, J = 3,4 Гц, 3H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,99 – 1,76 (m, 1H).
228	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,6, 1,4 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,1 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 4,62 – 4,48 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,14 (d, J = 3,3 Гц, 7H), 3,87 (p, J = 7,2 Гц, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,28 (d, J = 10,8 Гц, 5H), 2,63 – 2,21 (m, 6H), 2,08 – 1,93 (m, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 2H).
229	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,58 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 7,75 (ddd, J = 5,7, 4,6, 2,5 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,52 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,63 – 4,52 (m, 3H), 4,50 (d, J = 15,9 Гц, 1H), 4,14 (d, J = 3,0 Гц, 6H), 3,93 (s, 1H), 3,70 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,62 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 3H), 3,27 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 2,54 – 2,33 (m, 3H), 2,15 – 1,93 (m, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,72 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 1,08 (d, J = 6,7 Гц, 3H).
231	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,58 (d, J = 15,0 Гц, 2H), 7,75 (ddd, J = 7,3, 5,4, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (ddd, J = 7,6, 1,8, 0,8 Гц, 2H), 4,63 – 4,48 (m, 4H), 4,14 (d, J = 2,8 Гц, 7H), 3,78 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,67 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,49 – 3,33 (m, 3H), 2,99 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,54 – 2,36 (m, 4H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 2,08 – 1,80 (m, 3H), 1,11 (d, J = 6,5 Гц, 3H).
232	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 7,75 (dt, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,82 (d, J = 9,3 Гц, 2H), 4,63 – 4,48 (m, 2H), 4,49 – 4,37 (m, 2H), 4,15 (s, 6H), 3,74 – 3,64 (m, 5H), 3,44 – 3,32 (m, 4H), 2,55 – 2,35 (m, 4H), 2,08 – 1,93 (m, 2H).
234	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 7,5, 5,5, 1,8 Гц, 2H), 7,60 (td, J = 7,7, 2,2 Гц, 2H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 4,76 (d, J = 10,4 Гц, 3H), 4,62 – 4,45 (m, 4H), 4,34 (t, J = 10,9 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 4,1 Гц, 6H), 4,03 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,90 – 3,82 (m, 2H), 3,41 – 3,33 (m, 3H), 2,52 – 2,36 (m, 3H), 2,31 (s, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H).
235	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,8 Гц, 2H), 4,62 – 4,48 (m, 4H), 4,15 (d, J = 1,4 Гц, 6H), 3,61 (dd, J = 10,0, 7,7 Гц, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 3H), 3,26 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 3,13 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 2,68 – 2,45 (m, 3H), 2,50 – 2,34 (m, 2H), 2,25 – 2,07 (m, 1H), 2,07 – 1,90 (m, 3H).
236	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 7,74 (ddd, J = 7,7, 1,7, 0,9 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,62 – 4,48 (m, 2H), 4,48 (d, J = 1,7 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 2,5 Гц, 7H), 4,15 – 3,91 (m, 2H), 3,80 (td, J = 7,9, 6,4 Гц, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 4H), 2,54 – 2,33 (m, 4H), 2,21 – 1,87 (m, 5H), 1,61 (dq, J = 12,1, 7,9 Гц, 1H).
237	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,2 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,69 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 3H), 4,15 (d, J = 2,2 Гц, 6H), 3,97 (dt, J = 10,1, 5,0 Гц, 1H), 3,86 (ddd, J = 10,6, 8,3, 4,6 Гц, 1H), 3,45 – 3,33 (m, 2H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,54 – 2,33 (m, 3H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,18 – 1,05 (m, 1H), 0,86 (s, 2H), 0,91 – 0,75 (m, 1H), 0,67 (dq, J = 8,8, 4,7 Гц, 1H), 0,45 (dq, J = 10,2, 4,7 Гц, 1H).
261	8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (td, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 4,63 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 1,2 Гц, 7H), 3,99 (s, 1H), 3,79 – 3,53 (m, 3H), 3,35 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,52 – 1,64 (m, 7H), 1,37 (dd, J = 6,7, 3,6 Гц, 2H).

Таблица 2

№	ЯМР
265	δ 8,53 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 3,0, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 5,20 (d, J = 50,4 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 4,63 – 4,45 (m, 4H), 4,11 (d, J = 2,2 Гц, 7H), 3,35 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,56 – 2,30 (m, 3H), 2,03 – 1,88 (m, 1H).
270	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (td, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 5,08 (d, J = 45,1 Гц, 1H), 4,71 – 4,55 (m, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 0,8 Гц, 8H), 3,93 (s, 0H), 3,67 (s, 1H), 3,35 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,54 – 2,32 (m, 3H), 2,21 (dd, J = 30,9, 17,5 Гц, 2H), 2,03 – 1,81 (m, 3H).
274	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 7,57 (td, J = 7,7, 0,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,11 (d, J = 2,3 Гц, 7H), 3,67 – 3,56 (m, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 2,59 – 2,26 (m, 7H), 2,05 – 1,88 (m, 1H), 1,39 (s, 3H).
275	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (td, J = 7,7, 0,7 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,37 (td, J = 6,6, 6,1, 1,0 Гц, 1H), 4,11 (d, J = 2,1 Гц, 8H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 2,69 (tt, J = 8,6, 4,4 Гц, 1H), 2,51 – 2,33 (m, 3H), 2,31 – 2,12 (m, 4H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,36 (dd, J = 6,7, 3,5 Гц, 1H).
283	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, 2H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 5,35 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 5,21 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 4,12 (d, J = 2,3 Гц, 6H), 3,35 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 4H), 2,51 – 2,34 (m, 3H), 2,02 – 1,86 (m, 1H).
286	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,53 (t, J = 1,9 Гц, 4H), 4,12 (s, 6H), 3,55 – 3,24 (m, 10H), 2,52 – 2,31 (m, 4H), 2,03 – 1,90 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,66
287	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 7,73 (ddd, J = 9,0, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,80 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,12 (d, J = 3,3 Гц, 6H), 3,78 (s, 1H), 3,67 (dd, J = 10,7, 7,4 Гц, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,46 – 3,31 (m, 3H), 3,27 (dd, J = 10,6, 1,7 Гц, 1H), 2,64 – 2,50 (m, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,07 – 1,90 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,67
288	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 – 8,47 (m, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 3,2, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 2,2 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 2,9, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,44 (m, 3H), 4,34 (s, 2H), 4,12 (d, J = 3,4 Гц, 6H), 3,98 (s, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,60 (d, J = 5,2 Гц).
289	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (td, J = 7,7, 2,6 Гц, 2H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,60 – 4,36 (m, 4H), 4,27 – 4,15 (m, 2H), 4,18 – 4,07 (m, 7H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,79 – 2,71 (m, 2H), 2,65 – 2,57 (m, 2H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,28 – 2,12 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,70
290	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (d, J = 19,7 Гц, 2H), 7,73 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (td, J = 7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,49 (dt, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 4H), 4,13 (d, J = 3,4 Гц, 4H), 3,89 (dd, J = 12,6, 5,0 Гц, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,52 – 2,33 (m, 4H), 2,14 (s, 2H), 2,03 – 1,90 (m, 2H), 0,09 (s, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,55.
291	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 7,7, 2,0 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,4 Гц, 2H), 4,51 (dd, J = 14,8, 5,7 Гц, 4H), 4,11 (d, J = 8,2 Гц, 7H), 3,55 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,45 – 3,31 (m, 4H), 2,52 – 2,33 (m, 3H), 2,30 (d, J = 18,8 Гц, 2H), 2,22 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 2,11 (s, 2H), 2,03 – 1,88 (m, 2H), 1,78 (d, J = 13,5 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,66
292	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,79 (d, J = 1,4 Гц, 2H), 4,64 – 4,46 (m, 2H), 4,12 (d, J = 0,7 Гц, 6H), 4,02 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,66 (dt, J = 14,3, 7,2 Гц, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 4H), 2,05 – 1,90 (m, 1H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,66.
293	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 3,2 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 4,6, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 2,1 Гц, 2H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 4,12 (d, J = 4,6 Гц, 7H), 3,67 (s, 2H), 3,45 – 3,31 (m, 5H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,03 – 1,89 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,60

Таблиця 2

№	ЯМР
294	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,12 (d, J = 1,0 Гц, 7H), 4,00 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,64 (dt, J = 14,3, 7,2 Гц, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 2H), 2,03 – 1,90 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,57
295	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,49 (m, 3H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 4,12 (d, J = 2,8 Гц, 7H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,97 (dq, J = 8,6, 4,7, 3,8 Гц, 1H), 3,82 – 3,68 (m, 1H), 3,42 – 3,31 (m, 3H), 2,56 – 2,31 (m, 2H), 2,30 – 2,16 (m, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,6 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,55.
296	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 2,0, 0,8 Гц, 2H), 4,60 – 4,43 (m, 4H), 4,12 (dd, J = 1,3, 0,6 Гц, 7H), 3,97 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,42 – 3,15 (m, 4H), 2,71 (hept, J = 7,0 Гц, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,23 (dtd, J = 12,9, 7,9, 5,0 Гц, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,76 (dq, J = 14,0, 7,3 Гц, 1H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,54.
297	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,55 (d, J = 14,9 Гц, 2H), 7,73 (ddd, J = 7,6, 5,8, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,49 (dt, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 4,59 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 4,55 – 4,46 (m, 3H), 4,29 (ddt, J = 12,0, 8,7, 2,7 Гц, 2H), 4,22 – 4,06 (m, 5H), 3,92 – 3,80 (m, 2H), 3,73 (q, J = 8,4 Гц, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,52 – 2,27 (m, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H). Звіт про мультиплет 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,54.
298	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,70 – 4,57 (m, 2H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,38 (dd, J = 11,0, 6,4 Гц, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 6H), 3,96 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,90 – 3,73 (m, 1H), 3,52 (dd, J = 11,2, 6,1 Гц, 2H), 3,42 – 3,32 (m, 1H), 3,36 – 3,20 (m, 3H), 2,54 – 2,38 (m, 1H), 2,40 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 0H), 2,07 – 1,91 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,31 (d, J = 7,5 Гц), -77,59
299	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 2,0, 0,8 Гц, 2H), 4,60 – 4,43 (m, 4H), 4,12 (dd, J = 1,3, 0,6 Гц, 7H), 3,97 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,42 – 3,15 (m, 4H), 2,71 (hept, J = 7,0 Гц, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,23 (dtd, J = 12,9, 7,9, 5,0 Гц, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,76 (dq, J = 14,0, 7,3 Гц, 1H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,54.
300	1H (400 МГц, метанол-d4) δ 8,55 (d, J = 14,9 Гц, 2H), 7,73 (ddd, J = 7,6, 5,8, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,49 (dt, J = 7,6, 2,0 Гц, 2H), 4,59 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 4,55 – 4,46 (m, 2H), 4,29 (ddt, J = 12,0, 8,7, 2,7 Гц, 2H), 4,22 – 4,06 (m, 5H), 3,92 – 3,80 (m, 4H), 3,73 (q, J = 8,4 Гц, 3H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,52 – 2,27 (m, 2H), 2,03 – 1,90 (m, 1H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,54.
301	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (d, J = 16,6 Гц, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 4,2, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 2,0 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,7 Гц, 2H), 4,89 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,65 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,17 – 4,06 (m, 8H), 3,42 – 3,31 (m, 3H), 2,57 – 2,48 (m, 2H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,56.
302	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 1,8, 0,8 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,2 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,59 – 4,45 (m, 4H), 4,12 (d, J = 3,9 Гц, 6H), 4,01 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,49 – 2,35 (m, 2H), 1,29 (s, 0H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,47.
303	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,54 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 4H), 4,13 (d, J = 1,4 Гц, 7H), 3,53 (dd, J = 12,9, 3,2 Гц, 1H), 3,46 – 3,31 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,42 (ddtt, J = 17,2, 13,8, 6,8, 3,2 Гц, 5H), 2,14 – 1,90 (m, 2H), 1,31 (d, J = 16,8 Гц, 1H). Звіт про мультиплет 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,60.
304	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,7, 2,1 Гц, 2H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 4,12 (d, J = 4,7 Гц, 6H), 4,02 (dd, J = 12,0, 5,6 Гц, 1H), 3,41 – 3,31 (m, 3H), 2,50 – 2,33 (m, 3H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,29 (s, 1H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d4) δ -77,58.

Таблиця 2

№	ЯМР
305	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 7,81 – 7,67 (m, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,7, 2,0 Гц, 4H), 6,43 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 4,60 – 4,45 (m, 2H), 4,31 (s, 3H), 4,12 (d, J = 6,7 Гц, 9H), 3,61 (s, 4H), 3,35 (q, J = 3,7, 3,3 Гц, 4H), 2,50 – 2,33 (m, 4H), 2,03 – 1,90 (m, 3H). Звіт про мультиплет 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,58.
306	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,0 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,44 (m, 4H), 4,12 (d, J = 0,9 Гц, 8H), 3,44 – 3,31 (m, 4H), 3,28 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 3,05 (ddd, J = 12,8, 11,0, 9,0 Гц, 1H), 2,73 (dtd, J = 13,5, 8,8, 2,5 Гц, 1H), 2,52 – 2,33 (m, 3H), 2,21 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,90 (m, 1H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,57.
307	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,1, 6,5, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 2,8 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,55 (d, J = 16,5 Гц, 1H), 4,55 – 4,41 (m, 3H), 4,31 – 4,22 (m, 4H), 4,11 (d, J = 8,0 Гц, 8H), 3,42 – 3,31 (m, 3H), 2,52 – 2,27 (m, 6H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,81.
308	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 6,1, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 2,7 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,8, 1,0 Гц, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,60 – 4,43 (m, 4H), 4,33 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,11 (d, J = 7,8 Гц, 6H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,86 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 2,77 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 2,55 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 2,52 – 2,32 (m, 3H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,81, -86,45.
309	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 3,2, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,2 Гц, 2H), 4,79 – 4,61 (m, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,35 (td, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 3,9 Гц, 7H), 3,82 – 3,66 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,54 – 2,41 (m, 2H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). Звіт про мультиплет 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,82.
310	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 3,2, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,2 Гц, 2H), 4,79 – 4,61 (m, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,35 (td, J = 10,0, 5,4 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 3,9 Гц, 7H), 3,82 – 3,66 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,54 – 2,41 (m, 2H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). Звіт про мультиплет 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,82.
311	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 4H), 4,45 – 4,34 (m, 2H), 4,15 – 4,03 (m, 8H), 3,58 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 3,12 – 2,99 (m, 2H), 2,50 – 2,33 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,83.
312	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 7,72 (dt, J = 7,7, 2,0 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,49 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 2,5 Гц, 7H), 3,73 (s, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,35 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 2H), 2,78 (dd, J = 18,0, 10,2 Гц, 1H), 2,52 – 2,40 (m, 1H), 2,42 (s, 2H), 2,44 – 2,32 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,71.
313	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (d, J = 18,6 Гц, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 4,0, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,84 (s, 6H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 4,12 (d, J = 2,0 Гц, 4H), 3,35 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 1H), 2,52 – 2,31 (m, 2H), 2,05 – 1,90 (m, 1H). Звіт про мультиплет 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,85.
314	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 1,7, 0,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 4H), 4,12 (d, J = 0,8 Гц, 2H), 3,78 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 3,42 – 3,31 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 10,2, 6,4 Гц, 4H), 2,52 – 2,28 (m, 4H), 2,09 – 1,90 (m, 4H), 1,87 – 1,76 (m, 2H), 1,28 (s, 1H). Звіт про мультиплет 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,68.
315	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,8, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (td, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,82 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,15 (s, 6H), 3,36 (s, 1H), 2,51 – 2,32 (m, 5H), 1,99 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 1,66 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
316	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,8, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 1,3 Гц, 2H), 7,50 (dt, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,82 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,16 (s, 6H), 3,37 (s, 1H), 2,51 – 2,31 (m, 5H), 2,01 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 1,66 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
317	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,15 – 4,06 (m, 6H), 3,50 (t, J = 1,7 Гц, 2H), 3,37 (s, 6H), 3,15 (t, J = 1,7 Гц, 2H), 2,44 – 2,36 (m, 4H), 2,03 (s, 4H), 1,35 (d, J = 6,6 Гц, 4H).

Таблиця 2

№	ЯМР
318	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (d, J = 14,3 Гц, 2H), 7,74 (ddd, J = 7,7, 3,4, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (td, J = 7,7, 2,3 Гц, 2H), 7,50 (ddd, J = 7,6, 3,3, 1,7 Гц, 2H), 4,55 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,14 (d, J = 3,7 Гц, 6H), 3,37 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,88 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,46 – 2,42 (m, 2H), 1,99 (d, J = 7,9 Гц, 1H).
319	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (s, 2H), 7,69 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,40 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,39 – 4,26 (m, 4H), 4,19 – 3,99 (m, 2H), 3,38 – 3,26 (m, 4H), 3,15 (s, 6H), 3,03 (s, 6H), 2,52 – 2,29 (m, 6H), 2,07 – 1,92 (m, 2H).
320	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,07 (s, 2H), 7,64 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,52 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,42 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,39 – 4,24 (m, 4H), 4,19 – 3,99 (m, 2H), 3,38 – 3,26 (m, 4H), 3,03 (s, 6H), 2,52 – 2,29 (m, 6H), 2,07 – 1,92 (m, 2H).
321	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (s, 2H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,4 Гц, 4H), 4,15 (s, 7H), 3,77 (dd, J = 11,2, 6,8 Гц, 2H), 3,68 – 3,57 (m, 4H), 3,44 (dt, J = 10,1, 7,7 Гц, 3H), 2,98 (s, 6H), 2,61 – 2,52 (m, 2H), 2,27 (dd, J = 13,8, 6,7 Гц, 2H).
322	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,58 – 8,50 (m, 2H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 4,50 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 4,20 – 4,09 (m, 7H), 3,96 (s, 2H), 3,89 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,49 – 3,45 (m, 1H), 3,33 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 3,12 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 3,08 (s, 2H), 2,44 – 2,31 (m, 4H), 2,01 – 1,80 (m, 3H).
323	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 6,0, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (s, 6H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,53 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,50 – 2,33 (m, 4H), 1,96 (d, J = 7,8 Гц, 1H).
324	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,59 – 4,54 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,98 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 2H), 2,13 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,95 (m, 1H), 1,33 (td, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 0,77 (q, J = 4,1 Гц, 1H).
325	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,73 (ddd, J = 12,7, 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,55 – 7,26 (m, 7H), 4,55 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,30 – 4,19 (m, 2H), 4,15 (s, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,50 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 3,42 – 3,34 (m, 4H), 3,15 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,04 – 1,90 (m, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 2H).
326	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,54 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,06 (dq, J = 8,0, 2,6 Гц, 1H), 3,36 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 2,69 – 2,59 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,2 Гц, 3H).
327	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,60 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,62 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,26 (q, J = 6,4 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,52 – 2,33 (m, 3H), 1,96 (s, 1H).
328	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,59 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,26 (q, J = 6,4 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,52 – 2,33 (m, 3H), 2,01 – 1,97 (m, 4H), 1,96 (s, 1H).
329	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,76 (td, J = 7,8, 1,7 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,4 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 4,84 – 4,70 (m, 2H), 4,55 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 4,31 – 4,23 (m, 1H), 4,15 (d, J = 4,5 Гц, 7H), 3,58 – 3,35 (m, 6H), 2,52 – 2,36 (m, 6H), 2,04 – 1,91 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,82 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 0,52 (s, 2H).
330	Час утримання в ВЕРХ = 4,89 хвил.
331	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,57 – 4,55 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,98 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 3,47 – 3,36 (m, 2H), 2,13 – 1,95 (m, 2H), 1,35 (td, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 0,77 (q, J = 4,1 Гц, 1H).
332	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,16 (d, J = 6,1 Гц, 7H), 4,05 – 3,71 (m, 7H), 3,50 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,45 (s, 4H), 1,99 (d, J = 17,9 Гц, 2H), 1,45 (s, 5H).
333	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,80 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 4,65 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,49 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 4,11 – 4,00 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,50 (d, J = 3,4 Гц, 3H), 3,17 – 3,06 (m, 3H), 2,85 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 2,62 – 2,52 (m, 2H), 2,47 – 2,38 (m, 3H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 2,06 – 1,96 (m, 2H).

Таблиця 2

№	ЯМР
334	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (s, 7H), 4,00 (dd, J = 10,8, 5,1 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 3,52 – 3,37 (m, 3H), 3,17 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 2,45 (t, J = 9,6 Гц, 3H), 2,24 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H).
335	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (s, 7H), 4,00 (dd, J = 10,8, 5,1 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 3,52 – 3,37 (m, 3H), 3,17 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 2,45 (t, J = 9,6 Гц, 3H), 2,24 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H).
336	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (s, 7H), 4,00 (dd, J = 10,8, 5,1 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 3,52 – 3,37 (m, 3H), 3,17 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 2,45 (t, J = 9,6 Гц, 3H), 2,24 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H).
337	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,0 Гц, 3H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,14 (d, J = 7,7 Гц, 6H), 3,50 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,44 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,08 – 1,96 (m, 2H).
338	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,0 Гц, 4H), 7,49 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,13 (d, J = 7,4 Гц, 6H), 3,50 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,44 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,08 – 1,96 (m, 2H).
339	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,15 (s, 7H), 4,00 (dd, J = 10,8, 5,1 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 3,52 – 3,37 (m, 3H), 3,17 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 2,45 (t, J = 9,6 Гц, 3H), 2,24 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2,02 – 1,96 (m, 1H).
340	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,58 – 8,50 (m, 2H), 7,75 – 7,69 (m, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 4,50 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 4,20 – 4,09 (m, 7H), 3,96 (s, 2H), 3,89 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,49 – 3,45 (m, 1H), 3,35 – 3,21 (m, 3H), 3,18 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,44 – 2,23 (m, 4H).
341	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,4, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (dd, J = 16,1, 3,8 Гц, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 7H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 13,8, 6,9 Гц, 2H), 2,56 – 2,49 (m, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 2H).
342	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,4, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (dd, J = 16,1, 3,8 Гц, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 7H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 13,8, 6,9 Гц, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 2H).
343	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,4, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (dd, J = 16,1, 3,8 Гц, 3H), 4,38 (s, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 7H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 3,19 – 3,10 (m, 1H), 2,60 (dd, J = 13,8, 6,9 Гц, 2H), 2,46 – 2,38 (m, 4H), 2,17 (s, 2H), 2,04 – 1,91 (m, 2H).
344	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,54 – 4,45 (m, 4H), 4,12 (d, J = 2,0 Гц, 7H), 3,93 – 3,34 (m, 5H), 2,48 – 2,39 (m, 5H), 2,00 – 1,92 (m, 2H).
345	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,54 – 4,45 (m, 4H), 4,12 (d, J = 2,0 Гц, 7H), 3,93 – 3,34 (m, 5H), 2,48 – 2,39 (m, 5H), 2,00 – 1,92 (m, 2H).
346	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,54 – 4,45 (m, 4H), 4,06 (d, J = 2,0 Гц, 7H), 3,92 – 3,34 (m, 5H), 2,48 – 2,39 (m, 5H), 2,00 – 1,92 (m, 2H).
347	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,54 – 4,45 (m, 4H), 4,06 (d, J = 2,0 Гц, 7H), 3,92 – 3,34 (m, 5H), 2,48 – 2,39 (m, 5H), 2,00 – 1,92 (m, 2H).
348	Час утримання в ВЕРХ = 3,81 хвил.
349	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,74 (s, 1H), 8,54 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 7,82 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,38 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,52 (s, 4H), 4,33 (s, 2H), 4,15 (d, J = 5,4 Гц, 7H), 3,50 (s, 1H), 3,44 – 3,35 (m, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,43 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 2H).

Таблица 2

№	ЯМР
350	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 7,37 (s, 2H), 4,72 (d, J = 16,1 Гц, 2H), 4,50 – 4,33 (m, 5H), 4,17 – 3,98 (m, 7H), 3,50 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,42 (d, J = 5,5 Гц, 3H), 2,05 (d, J = 8,7 Гц, 3H).
351	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (d, J = 19,5 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,41 – 4,29 (m, 2H), 4,14 (d, J = 3,5 Гц, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,43 (d, J = 20,9 Гц, 7H), 2,01 (d, J = 23,5 Гц, 3H), 1,35 – 1,20 (m, 2H).
352	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 2H), 7,78 (d, J = 29,3 Гц, 4H), 7,57 (d, J = 35,0 Гц, 4H), 4,55 (s, 3H), 4,18 (d, J = 19,1 Гц, 8H), 3,50 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,44 (s, 4H), 2,06 – 1,90 (m, 4H), 1,51 (d, J = 6,6 Гц, 2H).
353	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,50 – 4,39 (m, 5H), 4,15 (d, J = 3,8 Гц, 7H), 3,90 – 3,85 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,26 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,42 (d, J = 5,4 Гц, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,96 (d, J = 25,8 Гц, 3H).
354	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,50 – 4,39 (m, 5H), 4,15 (d, J = 3,8 Гц, 7H), 3,90 – 3,85 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,26 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 3,19 (s, 1H), 2,42 (d, J = 5,4 Гц, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,96 (d, J = 25,8 Гц, 3H).
355	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,50 – 4,39 (m, 5H), 4,15 (d, J = 3,8 Гц, 7H), 3,90 – 3,85 (m, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,26 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,42 (d, J = 5,4 Гц, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,96 (d, J = 25,8 Гц, 3H).
356	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,50 – 4,39 (m, 5H), 4,15 (d, J = 3,8 Гц, 7H), 3,90 – 3,83 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,26 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,42 (d, J = 5,4 Гц, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,96 (d, J = 25,8 Гц, 3H).
357	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,15 (d, J = 2,1 Гц, 7H), 3,97 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,43 (d, J = 6,9 Гц, 2H).
358	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,15 (d, J = 2,1 Гц, 7H), 3,97 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,43 (d, J = 6,9 Гц, 2H).
359	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (s, 2H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 4,49 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 4,15 – 4,07 (m, 8H), 3,94 – 3,88 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,50 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 3,15 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 2,46 – 2,38 (m, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,04 – 1,95 (m, 2H).
360	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (s, 2H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 4,49 (d, J = 1,5 Гц, 3H), 4,15 – 4,07 (m, 8H), 3,94 – 3,88 (m, 2H), 3,84 – 3,75 (m, 2H), 3,50 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 3,15 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 2,46 – 2,38 (m, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,04 – 1,95 (m, 2H).
361	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (s, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 7H), 3,51 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,47 (d, J = 31,2 Гц, 5H), 2,05 (d, J = 8,8 Гц, 3H), 1,98 (s, 3H).
362	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (s, 2H), 7,74 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,14 (s, 7H), 3,51 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,69 (s, 2H), 2,47 (d, J = 31,2 Гц, 5H), 2,05 (d, J = 8,8 Гц, 3H), 1,98 (s, 3H).
363	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,61 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,14 (s, 6H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,81 (t, J = 10,0 Гц, 2H), 2,64 (t, J = 10,8 Гц, 2H), 2,43 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 2,39 (s, 1H), 2,05 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 1,97 (s, 1H).
364	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 7,71 (dt, J = 7,6, 2,2 Гц, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,12 (d, J = 3,4 Гц, 7H), 3,80 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 3,59 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,48 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 7,8, 4,4 Гц, 2H), 2,19 – 2,11 (m, 2H), 2,00 (s, 4H).

Таблица 2

№	ЯМР
365	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 7,71 (dt, J = 7,6, 2,2 Гц, 2H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,12 (d, J = 3,4 Гц, 7H), 3,80 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 3,59 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,48 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 2H), 2,42 (dd, J = 7,8, 4,4 Гц, 2H), 2,19 – 2,10 (m, 2H), 2,00 (s, 4H).
366	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,12 (d, J = 3,2 Гц, 7H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 3,34 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 2,52 – 2,28 (m, 9H), 1,99 – 1,93 (m, 1H), 1,16 (s, 6H).
367	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,71 (ddd, J = 7,3, 5,4, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (td, J = 7,7, 2,2 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,8, 0,9 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,58 (s, 3H), 4,51 (d, J = 8,5 Гц, 6H), 4,11 (d, J = 6,2 Гц, 6H), 3,34 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 2,48 – 2,31 (m, 4H), 2,01 – 1,90 (m, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,23 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 0,93 – 0,82 (m, 2H).
368	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (d, J = 20,3 Гц, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,5, 5,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (td, J = 7,7, 2,0 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 3H), 4,38 (s, 1H), 4,11 (d, J = 3,8 Гц, 7H), 3,82 – 3,64 (m, 3H), 3,37 – 3,32 (m, 2H), 2,87 – 2,69 (m, 3H), 2,45 – 2,32 (m, 3H), 1,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H).
369	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,50 (d, J = 19,8 Гц, 2H), 7,73 – 7,68 (m, 2H), 7,57 (td, J = 7,6, 2,2 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,11 (d, J = 2,8 Гц, 7H), 2,40 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 2,00 (s, 4H), 1,28 (s, 4H), 0,90 (d, J = 6,6 Гц, 4H).
370	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 3H), 7,63 – 7,54 (m, 4H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 6,63 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,47 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 4,49 (s, 4H), 4,46 – 4,42 (m, 2H), 4,11 (d, J = 5,0 Гц, 8H), 3,62 – 3,57 (m, 2H), 2,43 – 2,36 (m, 3H), 1,98 – 1,90 (m, 2H).
371	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,50 (d, J = 19,0 Гц, 2H), 7,72 – 7,68 (m, 2H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,11 (d, J = 3,3 Гц, 7H), 3,47 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 3,39 – 3,31 (m, 4H), 3,12 (s, 1H), 2,53 (d, J = 8,1 Гц, 3H), 2,41 (t, J = 6,7 Гц, 5H), 1,96 (d, J = 17,8 Гц, 2H).
372	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,50 (d, J = 5,1 Гц, 4H), 4,12 (d, J = 1,2 Гц, 7H), 3,71 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,55 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 3,48 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 3,42 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,45 – 2,34 (m, 5H), 2,15 – 2,09 (m, 2H), 1,96 (t, J = 11,3 Гц, 2H).
373	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 7,51 – 7,46 (m, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,12 (d, J = 2,9 Гц, 7H), 3,58 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,38 – 3,32 (m, 4H), 2,48 – 2,38 (m, 3H), 2,00 (s, 4H).
374	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,54 – 4,46 (m, 4H), 4,12 (d, J = 2,0 Гц, 7H), 3,93 – 3,86 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,48 – 2,38 (m, 3H), 2,00 – 1,92 (m, 2H).
375	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,11 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 3,51 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,32 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 3,12 (s, 1H), 2,39 (d, J = 3,6 Гц, 3H), 2,01 (d, J = 3,2 Гц, 3H), 1,45 (s, 6H).
376	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,74 – 7,68 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 8,0, 7,3 Гц, 2H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 4,49 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,12 (d, J = 1,5 Гц, 7H), 3,43 (s, 2H), 3,39 – 3,32 (m, 2H), 2,44 – 2,35 (m, 3H), 1,99 (s, 4H), 1,45 (s, 6H).
377	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 5,2 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,61 – 7,55 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,43 (s, 4H), 4,12 (d, J = 5,3 Гц, 7H), 3,68 (s, 2H), 2,39 (d, J = 5,5 Гц, 4H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,43 (s, 6H).
378	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,71 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,50 – 7,45 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,11 (d, J = 2,5 Гц, 7H), 3,22 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,42 – 2,33 (m, 3H), 1,97 – 1,86 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).
379	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,49 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,71 (d, J = 17,2 Гц, 4H), 4,53 (s, 1H), 4,39 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,10 (s, 8H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 2,39 (d, J = 18,4 Гц, 3H), 1,90 (s, 2H).
380	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,50 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 7,72 – 7,67 (m, 2H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,71 (d, J = 17,2 Гц, 4H), 4,52 (s, 1H), 4,39 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 4,10 (s, 8H), 3,20 – 3,15 (m, 4H), 2,39 (d, J = 18,4 Гц, 3H), 1,90 (s, 2H).

Таблица 2

№	ЯМР
381	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 4,53 – 4,37 (m, 5H), 4,12 (s, 7H), 3,61 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 3,48 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 2,46 – 2,36 (m, 3H), 2,17 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 1,94 – 1,69 (m, 4H), 1,20 (dt, J = 24,4, 7,1 Гц, 3H).
382	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 1,35 (s, 6H).
383	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,46 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 4,40 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,60 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 2,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 1,98 – 1,78 (m, 4H), 1,73 – 1,64 (m, 1H).
384	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).
385	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,79 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
386	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,79 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,12 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
387	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 2H), 7,71 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 4,50 (s, 4H), 4,37 (s, 1H), 4,12 (d, J = 3,0 Гц, 7H), 3,34 (s, 2H), 2,72 (dd, J = 17,9, 10,6 Гц, 1H), 2,46 – 2,35 (m, 2H), 2,15 (s, 2H), 2,08 – 1,87 (m, 2H), 1,28 (s, 1H).
389	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,65 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 4,79 (s, 4H), 4,55 (s, 3H), 4,41 (s, 4H), 4,16 (d, J = 1,9 Гц, 5H), 3,78 (d, J = 39,5 Гц, 4H), 2,83 (d, J = 40,2 Гц, 4H).
390	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,62 (td, J = 7,7, 2,2 Гц, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 4,78 (s, 4H), 4,64 (s, 2H), 4,39 (s, 3H), 4,16 (d, J = 1,9 Гц, 5H), 2,61 (t, J = 7,8 Гц, 4H), 2,47 (t, J = 7,8 Гц, 4H).
391	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,61 (td, J = 7,7, 2,3 Гц, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 4,76 (s, 9H), 4,39 (d, J = 43,4 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 1,9 Гц, 6H), 4,09 (s, 2H).
392	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,80 – 7,45 (m, 6H), 4,57 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 4,17 (d, J = 1,9 Гц, 6H), 3,40 (t, J = 5,7 Гц, 3H), 2,61 – 2,36 (m, 5H), 2,02 (dt, J = 13,3, 4,9 Гц, 2H).
397	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,62 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,5, 3,1 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,1, 2,9 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 2,46 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,98 (s, 2H), 1,33 (s, 2H).
398	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,58 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,1, 3,1 Гц, 1H), 4,53 (dd, J = 4,1, 1,5 Гц, 4H), 4,13 (s, 4H), 4,12 (s, 3H), 3,36 – 3,32 (m, 8H), 2,49 – 2,36 (m, 6H), 1,96 (dd, J = 17,9, 9,9 Гц, 2H).
399	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 8,7, 3,1 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 8,2, 3,1 Гц, 1H), 4,82 – 4,66 (m, 8H), 4,43 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,16 (s, 4H), 4,15 (s, 3H), 4,09 (s, 2H).
400	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,62 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,77 (s, 3H), 4,43 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 3,42 (s, 4H).
401	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,60 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,09 (s, 7H).
402	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 7,5, 1,9 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).
404	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,70 – 8,59 (m, 2H), 8,57 – 8,47 (m, 3H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 4,1, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,27 (d, J = 36,3 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 5,3 Гц, 6H), 3,97 (d, J = 31,8 Гц, 2H), 3,84 – 3,45 (m, 5H), 3,35 (dd, J = 6,2, 5,2 Гц, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,52 – 2,24 (m, 5H), 2,03 – 1,88 (m, 2H).

Таблица 2

№	ЯМР
405	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,79 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,69 (dd, J = 5,4, 1,4 Гц, 1H), 8,53 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 8,39 (dt, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,86 (ddd, J = 8,1, 5,4, 0,8 Гц, 1H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 2,8, 1,7 Гц, 2H), 7,63 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,9 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 4,0 Гц, 6H), 4,04 – 3,46 (m, 5H), 3,42 – 3,32 (m, 2H), 2,76 – 2,60 (m, 2H), 2,53 – 2,28 (m, 5H), 2,03 – 1,87 (m, 2H).
406	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,60 (ddd, J = 5,0, 1,8, 1,0 Гц, 1H), 8,54 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,83 (td, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 4,8, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 6,2 Гц, 6H), 3,94 (s, 2H), 3,87 – 3,51 (m, 3H), 3,35 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,51 – 2,36 (m, 3H), 2,34 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 2,03 – 1,89 (m, 2H).
407	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 2,5, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,52 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,16 – 4,08 (m, 7H), 3,34 (d, J = 4,5 Гц, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,53 – 2,35 (m, 4H), 2,33 (d, J = 21,4 Гц, 2H), 2,04 – 1,89 (m, 2H).
408	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,80 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 8,54 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 5,2, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 7,41 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 4,12 (d, J = 4,4 Гц, 6H), 4,06 (d, J = 20,5 Гц, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,39 – 3,32 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,54 – 2,31 (m, 4H), 2,05 – 1,89 (m, 2H).
409	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 2,5, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,68 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 2,9 Гц, 6H), 3,88 (dd, J = 22,3, 9,7 Гц, 4H), 3,76 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 3H), 2,51 – 2,32 (m, 4H), 2,13 – 1,89 (m, 5H), 1,57 (s, 2H), 1,30 (t, J = 7,4 Гц, 1H).
410	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,77 – 8,71 (m, 2H), 8,54 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,92 – 7,83 (m, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 2,8, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 0,8 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 1,0 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 3,7 Гц, 6H), 3,97 (d, J = 28,1 Гц, 2H), 3,88 (d, J = 39,6 Гц, 4H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 2,73 (dt, J = 11,9, 6,3 Гц, 2H), 2,50 – 2,30 (m, 4H), 2,06 – 1,87 (m, 2H).
411	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 – 8,49 (m, 2H), 7,72 (dt, J = 7,7, 1,9 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,16 – 4,06 (m, 6H), 3,86 (ddd, J = 17,9, 8,2, 5,2 Гц, 3H), 3,75 (q, J = 7,9 Гц, 1H), 3,56 – 3,33 (m, 5H), 3,13 – 2,96 (m, 1H), 2,49 – 2,24 (m, 5H), 2,22 – 2,01 (m, 2H), 2,03 – 1,88 (m, 2H), 1,65 (ddd, J = 29,0, 12,6, 7,4 Гц, 2H).
412	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 8,27 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,83 – 7,79 (m, 1H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,6 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 0,8 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,3 Гц, 4H), 4,11 (d, J = 2,8 Гц, 6H), 3,56 (dd, J = 8,9, 6,8 Гц, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 3,27 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 2,50 – 2,30 (m, 4H), 2,04 – 1,88 (m, 2H).
413	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,71 (dt, J = 7,8, 1,9 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 0,7 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 4,49 – 4,37 (m, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 7H), 3,43 – 3,31 (m, 6H), 3,24 (dd, J = 12,9, 9,2 Гц, 2H), 2,52 – 2,30 (m, 4H), 2,12 (s, 4H), 2,05 – 1,87 (m, 2H).
414	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,57 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,73 (ddd, J = 7,6, 6,9, 1,7 Гц, 2H), 7,59 (td, J = 7,7, 2,2 Гц, 2H), 7,53 – 7,43 (m, 3H), 4,97 (d, J = 11,8 Гц, 6H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 2,7 Гц, 7H), 3,90 (s, 3H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 2,51 – 2,33 (m, 3H), 2,06 – 1,89 (m, 1H).
415	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 1,7 Гц, 2H), 7,90 (dd, J = 1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,65 – 7,54 (m, 3H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 6,64 (dd, J = 1,9, 0,9 Гц, 1H), 4,52 (d, J = 4,2 Гц, 4H), 4,12 (d, J = 2,1 Гц, 6H), 3,63 (tt, J = 11,7, 4,1 Гц, 1H), 3,42 – 3,32 (m, 2H), 3,12 (t, J = 1,7 Гц, 4H), 2,51 – 2,35 (m, 3H), 2,35 – 2,22 (m, 2H), 2,04 – 1,89 (m, 2H), 1,69 (qd, J = 12,4, 4,5 Гц, 2H).
416	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 1,2 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,57 – 4,47 (m, 4H), 4,12 (d, J = 2,9 Гц, 6H), 3,89 – 3,76 (m, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 2H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 3,04 – 2,89 (m, 4H), 2,58 (dd, J = 16,9, 10,6 Гц, 1H), 2,53 – 2,31 (m, 4H), 2,16 – 1,89 (m, 3H).

Таблица 2

№	ЯМР
417	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,61 (ddd, J = 5,1, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 8,00 (td, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 3H), 7,53 – 7,43 (m, 3H), 4,58 – 4,48 (m, 4H), 4,12 (s, 7H), 3,67 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,44 – 3,32 (m, 4H), 2,51 – 2,33 (m, 3H), 2,03 – 1,89 (m, 1H).
418	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,66 (ddd, J = 4,9, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,53 (d, J = 0,9 Гц, 2H), 7,88 (td, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,6 Гц, 3H), 7,43 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 3,7 Гц, 4H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 5,4 Гц, 6H), 3,38 – 3,33 (m, 2H), 2,50 – 2,32 (m, 4H), 2,01 – 1,91 (m, 1H).
419	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,80 – 7,73 (m, 2H), 7,70 (td, J = 7,5, 1,7 Гц, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 4H), 7,48 (dt, J = 7,5, 1,5 Гц, 2H), 4,59 – 4,46 (m, 4H), 4,11 (m, 7H), 3,47 – 3,33 (m, 6H), 2,52 – 2,34 (m, 5H), 2,03 – 1,90 (m, 1H).
420	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,87 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 8,54 (s, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 3,4, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,53 – 7,46 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 0,9 Гц, 6H), 3,38 – 3,33 (m, 2H), 2,51 – 2,35 (m, 4H), 1,98 – 1,92 (m, 1H).
421	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,56 (ddd, J = 5,0, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 7,87 (td, J = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 4,2, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 0,7 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,5 Гц, 2H), 7,36 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,0 Гц, 1H), 7,21 (dt, J = 8,2, 1,0 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,53 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,19 – 4,08 (m, 4H), 4,06 (s, 3H), 3,41 – 3,33 (m, 2H), 2,53 – 2,31 (m, 4H), 2,03 – 1,90 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 2H), 1,64 – 1,53 (m, 2H).
422	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,80 – 8,72 (m, 2H), 8,53 (d, J = 1,4 Гц, 2H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,6 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,57 (d, J = 2,6 Гц, 4H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 3,5 Гц, 6H), 3,42 – 3,32 (m, 2H), 2,55 – 2,32 (m, 4H), 2,03 – 1,89 (m, 1H).
423	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 4,5, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 5,03 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 4,69 (d, J = 15,4 Гц, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (s, 7H), 4,02 (dd, J = 12,3, 3,6 Гц, 1H), 3,84 (ddd, J = 26,3, 12,5, 5,0 Гц, 2H), 3,49 – 3,32 (m, 3H), 2,53 – 2,32 (m, 3H), 2,23 (dd, J = 13,7, 6,7 Гц, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 2,06 – 1,88 (m, 2H).
424	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,93 (dd, J = 2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,67 (dd, J = 5,2, 1,5 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,5 Гц, 1H), 7,75 – 7,61 (m, 3H), 7,56 (td, J = 7,7, 4,8 Гц, 2H), 7,46 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,11 (s, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,43 – 3,32 (m, 2H), 2,54 – 2,31 (m, 3H), 2,05 – 1,88 (m, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 2H), 1,52 – 1,39 (m, 2H).
425	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,88 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,77 (dd, J = 5,3, 1,5 Гц, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,34 (dt, J = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,0, 5,3, 0,8 Гц, 1H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,57 (d, J = 4,7 Гц, 4H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 2,9 Гц, 6H), 3,44 – 3,31 (m, 2H), 2,56 – 2,31 (m, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 2H).
426	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 0,9 Гц, 2H), 7,48 (dt, J = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 4,58 – 4,48 (m, 4H), 4,12 (d, J = 1,2 Гц, 6H), 3,41 – 3,31 (m, 5H), 2,51 – 2,32 (m, 3H), 2,03 – 1,88 (m, 1H), 0,96 – 0,88 (m, 2H), 0,83 – 0,70 (m, 2H).
427	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 2,5, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,11 (d, J = 3,0 Гц, 6H), 3,93 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 3,36 (d, J = 8,6 Гц, 6H), 2,53 – 2,32 (m, 4H), 2,19 (d, J = 34,8 Гц, 2H), 2,07 – 1,84 (m, 2H).
428	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (d, J = 1,5 Гц, 2H), 7,71 (dt, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,8 Гц, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,12 (d, J = 2,5 Гц, 7H), 3,86 (s, 6H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 2,54 – 2,32 (m, 3H), 2,01 – 1,89 (m, 1H).
429	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,53 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 7,71 (ddd, J = 7,7, 1,7, 1,1 Гц, 2H), 7,57 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,8 Гц, 2H), 4,18 – 4,06 (m, 7H), 3,43 (s, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,57 – 1,48 (m, 2H), 1,39 – 1,29 (m, 2H).

Таблиця 2

№	ЯМР
430	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 2,6, 1,8 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,11 (d, J = 2,9 Гц, 6H), 4,05 – 3,83 (m, 2H), 3,36 (d, J = 8,4 Гц, 6H), 2,52 – 2,32 (m, 4H), 2,24 (s, 2H), 2,04 – 1,90 (m, 2H).
431	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 3,0, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,72 (d, J = 34,7 Гц, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,52 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,11 (d, J = 2,5 Гц, 6H), 4,08 – 3,75 (m, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,37 (tt, J = 12,6, 7,7 Гц, 3H), 2,51 – 2,35 (m, 3H), 2,14 (d, J = 34,6 Гц, 2H), 2,02 – 1,91 (m, 1H).
432	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,50 (s, 2H), 9,25 (s, 2H), 9,15 (s, 2H), 8,60 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 7,78 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,68 – 7,65 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,49 (s, 3H), 4,31 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,05 (d, J = 3,8 Гц, 5H), 3,97 (s, 2H), 3,22 (s, 4H), 2,29 (s, 2H), 2,21 (q, J = 7,4, 6,5 Гц, 3H), 1,82 (d, J = 8,4 Гц, 2H).
433	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,32 (s, 3H), 9,15 (s, 2H), 8,60 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 7,78 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,69 – 7,65 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 5,77 (s, 5H), 5,28 – 5,21 (m, 1H), 4,48 (d, J = 13,6 Гц, 4H), 4,04 (t, J = 4,2 Гц, 7H), 4,00 – 3,90 (m, 4H), 2,26 – 2,14 (m, 3H), 1,82 (d, J = 8,8 Гц, 2H).
434	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,48 (s, 4H), 4,12 (s, 6H), 3,85 – 3,73 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 10,2, 6,4 Гц, 2H), 2,44 – 2,26 (m, 6H), 2,11 – 1,92 (m, 4H), 1,90 – 1,73 (m, 2H).
435	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (s, 2H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 4H), 4,14 (s, 7H), 3,67 (dd, J = 10,2, 8,0 Гц, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 4H), 3,27 (dd, J = 10,2, 6,5 Гц, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,70 – 2,56 (m, 1H), 2,56 – 2,40 (m, 3H), 2,32 (dd, J = 16,9, 7,6 Гц, 1H), 2,07 – 1,91 (m, 1H).
436	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,50 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 2H), 7,60 – 7,49 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,08 (s, 3H).
437	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,48 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,57 – 4,21 (m, 10H), 4,11 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,86 – 3,60 (m, 4H), 2,95 – 2,67 (m, 4H).
439	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 12,1, 7,4 Гц, 3H), 7,64 – 7,38 (m, 7H), 4,77 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,13 (s, 5H).
440	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,00 (d, J = 43,2 Гц, 2H), 8,15 (s, 2H), 7,84 (s, 4H), 7,74 – 7,64 (m, 2H), 7,56 (d, J = 31,3 Гц, 3H), 6,54 (s, 4H), 4,55 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,88 (dq, J = 11,1, 6,4 Гц, 3H), 2,17 (td, J = 12,3, 6,5 Гц, 6H), 1,87 – 1,67 (m, 3H).
629	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d ₃) δ 8,43 (s, 2H), 7,71 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 2H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,61 (m, 4H), 4,37 (m, 2H), 4,25 (m, 3H), 4,03 (s, 6H), 3,97 (m, 3H), 1,52 (s, 3H).
630	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,50 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,55 (dt, J = 14,2, 7,7 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,35 (d, J = 2,7 Гц, 4H), 4,11 (d, J = 4,8 Гц, 6H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 6,2, 4,2 Гц, 2H), 2,48 – 2,33 (m, 3H), 1,98 – 1,86 (m, 1H).
631	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,48 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,59 – 7,48 (m, 2H), 7,48 – 7,38 (m, 2H), 7,35 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 22,2 Гц, 2H), 4,51 – 4,24 (m, 4H), 4,09 (d, J = 5,0 Гц, 8H), 3,28 – 3,18 (m, 2H), 2,54 – 2,27 (m, 4H), 2,02 – 1,83 (m, 1H), 1,58 (s, 3H).
632	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,47 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,74 – 7,61 (m, 2H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (ddd, J = 7,6, 3,1, 1,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,54 (d, J = 64,1 Гц, 5H), 4,34 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 4,24 (d, J = 26,8 Гц, 2H), 4,09 (d, J = 4,0 Гц, 7H), 4,08 – 4,03 (m, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 2,48 – 2,28 (m, 3H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,85 (s, 3H).
633	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,48 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 2H), 7,61 – 7,50 (m, 2H), 7,44 (ddd, J = 20,5, 7,6, 1,8 Гц, 2H), 7,36 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,49 (s, 4H), 4,34 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,10 (d, J = 4,6 Гц, 7H), 4,05 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,29 – 3,16 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,50 – 2,29 (m, 3H), 2,01 – 1,84 (m, 1H).

Таблица 2

№	ЯМР
634	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 2H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,70 (s, 4H), 4,14 (s, 6H), 3,92 (t, J = 11,0 Гц, 4H), 3,73 – 3,53 (m, 8H), 3,45 (q, J = 9,9 Гц, 2H), 3,25 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,28 – 2,14 (m, 2H), 2,08 (q, J = 13,2, 11,0 Гц, 2H).
635	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 4,55 – 4,41 (m, 4H), 4,33 (dd, J = 10,7, 6,2 Гц, 1H), 4,18 (dt, J = 18,4, 9,3 Гц, 5H), 4,10 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 2,94 (dp, J = 26,4, 8,7 Гц, 2H), 1,18 (d, J = 23,4 Гц, 13H), 0,94 – 0,79 (m, 4H).
636	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,63 (s, 4H), 4,51 (dp, J = 6,3, 3,0 Гц, 3H), 4,41 (q, J = 12,2, 11,4 Гц, 6H), 4,11 (s, 3H), 2,56 (dt, J = 23,8, 7,6 Гц, 4H), 2,48 – 2,34 (m, 4H), 1,02 – 0,78 (m, 4H).
637	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,64 – 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,64 – 4,44 (m, 4H), 4,35 (s, 6H), 4,11 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 0,96 – 0,74 (m, 2H).
638	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,59 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,60 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,53 (dt, J = 6,1, 3,2 Гц, 1H), 4,48 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 4,37 (d, J = 2,6 Гц, 2H), 4,12 (s, 5H), 3,47 – 3,35 (m, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,54 – 2,25 (m, 6H), 1,96 (dddd, J = 18,9, 11,6, 6,1, 3,2 Гц, 2H), 0,94 – 0,77 (m, 5H).
639	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (dt, J = 15,7, 7,6 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,93 (p, J = 7,8 Гц, 1H), 3,64 (dd, J = 10,2, 8,0 Гц, 1H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 10,1, 6,6 Гц, 1H), 3,07 (q, J = 8,4 Гц, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 2H), 2,58 (dd, J = 16,8, 8,8 Гц, 1H), 2,53 – 2,40 (m, 2H), 2,26 (dd, J = 16,8, 7,8 Гц, 1H).
640	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (dt, J = 15,6, 7,7 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,43 (td, J = 4,6, 2,2 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 3,31 – 3,26 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 10,2, 6,6 Гц, 1H), 2,97 (dt, J = 15,3, 7,8 Гц, 1H), 2,58 (dd, J = 16,9, 8,8 Гц, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,18 (ddd, J = 12,4, 8,3, 3,9 Гц, 1H), 2,11 – 1,89 (m, 2H), 1,89 – 1,80 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H).
641	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,84 (s, 1H), 7,97 – 7,78 (m, 2H), 7,78 – 7,52 (m, 4H), 7,52 – 7,34 (m, 2H), 4,61 – 4,32 (m, 6H), 4,29 (s, 3H), 4,18 (s, 4H), 4,12 (s, 3H), 2,64 – 2,32 (m, 4H).
642	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,84 (s, 1H), 7,97 – 7,78 (m, 2H), 7,73 – 7,52 (m, 4H), 7,50 – 7,31 (m, 2H), 4,51 (d, J = 28,6 Гц, 2H), 4,32 – 4,02 (m, 14H), 1,56 (s, 3H).
643	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,84 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,74 – 7,50 (m, 4H), 7,46 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,60 (ddd, J = 11,3, 7,9, 6,2 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 4,34 – 4,21 (m, 3H), 4,18-4,03 (m, 4H), 3,75 (dd, J = 11,7, 8,0 Гц, 1H), 3,28 (dd, J = 6,2, 4,0 Гц, 2H), 2,51 – 2,30 (m, 3H), 2,01 – 1,83 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,4 Гц, 3H).
644	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,84 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,75 – 7,50 (m, 5H), 7,51 – 7,30 (m, 2H), 4,60 (ddd, J = 11,5, 7,9, 6,3 Гц, 1H), 4,37 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 4,36 – 4,22 (m, 3H), 4,16-4,02 (m, 4H), 3,75 (dd, J = 11,7, 8,0 Гц, 1H), 3,28 (dd, J = 6,2, 4,0 Гц, 2H), 2,52 – 2,31 (m, 3H), 1,94 (ddt, J = 8,8, 5,4, 2,9 Гц, 1H), 1,52 (d, J = 6,3 Гц, 3H).
645	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,84 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,74 – 7,50 (m, 4H), 7,51 – 7,32 (m, 2H), 4,37 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 4,29 (s, 3H), 4,21 – 3,99 (d, J = 19,3 Гц, 8H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 2,53 – 2,30 (m, 3H), 2,02 – 1,82 (m, 1H).

Таблица 2

№	ЯМР
646	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,74 - 7,45 (m, 4H), 4,57 (dd, J = 16,5, 4,2 Гц, 3H), 4,34 - 4,21 (m, 4H), 4,17-4,06 (m, 4H), 3,75 (dd, J = 11,7, 8,0 Гц, 1H), 3,37 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,57 - 2,32 (m, 3H), 2,09 - 1,85 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,4 Гц, 3H).
647	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,84 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,72 - 7,40 (m, 4H), 4,67 - 4,48 (m, 3H), 4,38 - 4,22 (m, 4H), 4,15 (s, 4H), 3,75 (dd, J = 11,7, 8,0 Гц, 1H), 3,37 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 2,58 - 2,32 (m, 3H), 2,08 - 1,87 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,4 Гц, 3H).
648	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 7,74 (dt, J = 7,7, 2,0 Гц, 2H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,3 Гц, 2H), 7,51 (dt, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,62 - 4,33 (m, 4H), 4,20-4,07 (m, 7H), 3,93 - 3,73 (m, 1H), 3,69 - 3,51 (m, 2H), 3,37 (dd, J = 6,2, 5,1 Гц, 2H), 2,59 - 1,52 (m, 11H).
649	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (s, 1H), 8,24 - 8,13 (m, 1H), 7,88 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,79 - 7,36 (m, 6H), 4,82 - 4,24 (m, 12H), 4,16 (d, J = 11,4 Гц, 6H), 2,69 - 2,29 (m, 8H).
650	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (s, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 7,4, 2,1 Гц, 1H), 7,67 - 7,52 (m, 2H), 7,52 - 7,36 (m, 3H), 4,81 - 4,25 (m, 12H), 4,15 (d, J = 4,4 Гц, 6H), 2,69 - 2,35 (m, 11H).
651	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (s, 1H), 8,16 (td, J = 7,2, 3,1 Гц, 1H), 7,72 (dd, J = 7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 4,80 - 4,07 (m, 18H), 3,87-3,64 (m, 4H), 2,82 (d, J = 34,6 Гц, 4H), 2,53 (s, 3H).
652	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 2H), 4,42 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 2H), 4,15 (s, 4H), 4,10 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 3,28 (m, 3H), 2,81 - 2,66 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,50 - 2,38 (m, 3H), 2,27 - 2,19 (m, 4H), 2,04 - 1,94 (m, 1H).
653	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,55 (t, J = 2,0 Гц, 4H), 4,43 (d, J = 24,3 Гц, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,15 (m, 4H), 4,10 (s, 3H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,51 - 2,36 (m, 3H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,87 (s, 3H).
654	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,55 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,09 (s, 1H), 4,02 - 3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 7H), 3,62 - 3,50 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,52 - 2,36 (m, 3H), 2,21 (s, 1H), 2,10 - 1,91 (m, 1H).
655	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,57 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 4,55 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,28 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,15 (m, 4H), 4,11 (s, 3H), 3,88 (t, J = 9,7 Гц, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,15 (p, J = 1,6 Гц, 1H), 3,08 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,00 (t, J = 10,6 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 - 2,32 (m, 3H), 2,08 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 2H), 1,79 (s, 1H).
656	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,43 - 4,32 (m, 3H), 4,14 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,11 - 4,05 (m, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,72 (qp, J = 8,5, 4,5 Гц, 1H), 2,51 - 2,33 (m, 3H), 2,33 - 2,16 (m, 4H), 2,01 - 1,87 (m, 1H).
657	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,78 (s, 6H), 4,69 - 4,19 (m, 6H), 4,13 (s, 6H), 4,08 (s, 4H).
658	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (dd, J = 5,3, 0,7 Гц, 2H), 7,72 (ddt, J = 7,7, 1,7, 0,8 Гц, 2H), 7,58 (tt, J = 7,6, 0,7 Гц, 2H), 7,48 (dtd, J = 7,6, 1,8, 0,7 Гц, 2H), 4,60 - 4,45 (m, 4H), 4,12 (d, J = 0,7 Гц, 7H), 3,54 - 3,38 (m, 5H), 3,38 - 3,27 (m, 6H), 3,04 - 2,91 (m, 2H), 2,52 - 2,31 (m, 5H), 2,05 - 1,86 (m, 3H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,75.
659	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (t, J = 0,8 Гц, 2H), 7,72 (ddt, J = 7,6, 1,6, 0,8 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 0,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 2H), 4,60 - 4,46 (m, 4H), 4,12 (d, J = 0,7 Гц, 6H), 3,40 (ddd, J = 12,6, 5,7, 3,2 Гц, 1H), 3,39 - 3,28 (m, 3H), 3,33 - 3,20 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 12,7, 6,9 Гц, 1H), 2,57 (ddd, J = 17,2, 5,3, 1,9 Гц, 1H), 2,52 - 2,33 (m, 4H), 2,17 (dd, J = 17,3, 10,8 Гц, 1H), 2,07 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,59 (ddt, J = 17,0, 11,2, 5,6 Гц, 1H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,73 (d, J = 2,3 Гц).

Таблиця 2

№	ЯМР
660	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (d, J = 0,6 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,6 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,6, 0,6 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,7, 0,6 Гц, 2H), 4,51 (s, 4H), 4,12 (d, J = 0,7 Гц, 6H), 3,45 – 3,14 (m, 5H), 2,57 (ddd, J = 17,3, 5,2, 1,9 Гц, 2H), 2,40 (t, J = 11,3 Гц, 2H), 2,17 (dd, J = 17,2, 10,8 Гц, 2H), 2,12 – 2,02 (m, 2H), 1,59 (dtd, J = 13,2, 11,1, 5,6 Гц, 2H). 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,84.
661	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,52 (d, J = 0,7 Гц, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,7, 1,7, 0,7 Гц, 2H), 7,58 (td, J = 7,7, 0,7 Гц, 2H), 7,48 (ddd, J = 7,6, 1,8, 0,7 Гц, 2H), 4,60 – 4,45 (m, 5H), 4,12 (d, J = 0,7 Гц, 6H), 3,52 – 3,36 (m, 9H), 3,30 (p, J = 1,7 Гц, 5H), 2,98 (dtd, J = 10,5, 8,8, 6,9 Гц, 3H), 2,49 – 2,35 (m, 3H), 2,05 – 1,86 (m, 3H). Звіт про мультиплет 19F ЯМР (376 МГц, метанол-d ₄) δ -77,63 – -77,74 (m), -77,76, -77,77 – -77,95 (m).
662	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,48 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,56 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,69 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,11 (d, J = 1,9 Гц, 4H), 4,08 (s, 3H), 2,16 (s, 4H), 2,03 (d, J = 1,9 Гц, 2H), 1,86 (s, 8H).
663	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (s, 2H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,7 Гц, 2H), 7,58 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,7 Гц, 2H), 4,69 (s, 4H), 4,11 (s, 6H), 3,90 (d, J = 15,1 Гц, 4H), 3,61 (s, 1H), 3,41 (d, J = 9,7 Гц, 4H), 3,00 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 2,72 (d, J = 48,1 Гц, 3H), 2,27 (d, J = 35,2 Гц, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,81 (d, J = 16,7 Гц, 2H).

Біологічний приклад 1:

Біохімічний аналіз міжбілкової взаємодії PD-1/PD-L1 та CTLA/CD80

- 5 Сполуки тестували у біохімічних аналізах міжбілкової взаємодії, щоб визначити, чи здатні вони специфічно блокувати взаємодію між позаклітинними доменами PD-1/PD-L1 або CTLA/CD80. Зв'язування білкових пар вимірюють з використанням платформи Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA) на основі гранул. Зв'язування кожної пари білків приводить до близькості донорних та акцепторних гранул, що приводить до збільшення сигналу у ALPHA. Порухення міжбілкової взаємодії з досліджуваною сполукою приводить до
- 10 зниження сигналу у ALPHA. Аналізи проводять у 25 мМ Hepes (pH 7,4), 150 мМ NaCl, 3,4 мМ EDTA, 0,005 % Tween 20 та 0,01 % BSA. Кінцева концентрація білку у аналізах складала 0,3 нМ (PD-L1 з His-міткою), 2,5 нМ (біотинільований Fc-PD-1), 1 нМ (CTLA4 з His-міткою) та 1 нМ (біотинільований CD80). Після закінчення часу реакції у аналізі, що дорівнює 60 хвилинам, при
- 15 25 °C вимірювали зв'язування з додаванням 20 мкг/мл акцепторних гранул для аналізу ALPHA (покрытих анти-His) та 20 мкг/мл донорних гранул для аналізу ALPHA (покрытих стрептавідином). Значення IC₅₀ розраховували на основі апроксимації кривих доза-відповідь чотирипараметричним рівнянням. Репрезентативні дані приведені нижче у таблиці 3.

Таблиця 3

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)	№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)	№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
1	0,080	15	7,508	29	1,091
2	0,135	16	0,173	30	0,475
3	0,318	17	0,163	31	0,334
4	0,086	18	0,266	32	0,187
5	0,213	19	0,199	33	0,138
6	0,099	20	0,546	34	0,231
7	0,430	21	0,525	35	0,191
8	0,590	22	0,506	36	1,290
9	0,490	23	0,221	37	1,697
10	0,270	24	0,179	38	0,660
11	0,172	25	0,080	39	0,390
12	1,492	26	0,060	40	0,238
13	0,482	27	0,090	41	0,083
14	0,224	28	0,436	42	3,419

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
43	0,083
44	0,113
45	0,064
46	0,081
47	0,160
48	0,822
49	0,356
50	0,259
51	0,301
52	0,170
53	0,100
54	0,180
55	0,260
56	0,090
57	8,780
58	6,760
59	0,100
60	0,140
61	0,070
62	0,160
63	2,990
65	0,165
66	0,610
67	0,292
68	0,403
69	2,622
70	0,784
71	0,081
72	0,198
73	0,370
74	1,340
75	0,877
76	0,090
77	0,192
78	0,064
79	0,292
80	0,360
81	4,176
82	0,335
83	0,560
84	0,189
85	0,976
86	3,050
87	5,883
88	0,217
89	0,286
90	0,156
91	0,978
92	1,026
93	0,566
94	0,862
95	0,233
96	1,495
97	0,701
98	0,647
99	0,407

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
100	0,146
101	0,130
102	0,223
103	0,071
104	0,077
105	0,302
106	0,360
107	1,540
108	0,474
109	0,586
110	0,327
111	0,297
112	0,076
113	0,211
114	0,064
115	0,115
116	0,064
117	0,281
118	0,715
119	0,115
120	0,320
121	0,064
122	1,692
123	0,112
124	0,190
125	0,225
126	0,272
127	0,064
128	0,557
129	0,064
130	0,185
131	0,309
132	0,753
133	0,064
134	0,064
135	0,733
136	0,147
137	0,168
138	0,161
139	0,213
140	0,260
141	0,064
142	0,200
143	0,410
144	0,240
145	0,100
146	0,130
147	0,060
148	0,060
149	0,270
150	0,200
151	0,684
152	0,073
153	0,396
154	0,126
155	1,647

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
156	0,084
157	0,064
158	0,162
159	0,150
160	0,128
161	0,167
162	0,116
163	0,177
164	0,122
165	0,187
166	0,233
167	0,262
168	0,196
169	0,344
170	0,227
171	0,208
172	0,222
173	0,209
174	0,219
175	0,110
176	0,111
177	0,330
178	0,553
179	0,211
180	1,032
181	1,510
182	0,547
183	0,888
184	0,763
185	0,480
186	0,100
187	0,280
188	0,120
189	0,094
190	0,200
191	0,143
192	0,156
193	0,133
194	0,149
195	0,064
196	0,170
197	0,230
198	0,121
199	0,126
200	0,132
201	0,280
202	0,144
203	0,129
204	0,110
205	0,079
206	0,113
207	0,104
208	0,223
209	0,175
210	0,30
211	0,095

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
212	0,48
213	0,840
214	0,260
215	0,110
216	0,210
217	0,140
218	0,140
219	0,190
220	0,360
221	0,227
222	0,291
223	0,584
224	0,393
225	0,288
226	0,474
227	0,136
228	0,168
229	0,229
230	0,331
231	0,064
232	0,312
233	0,451
234	0,088
235	0,106
236	0,064
237	0,064
238	0,297
239	0,300
240	0,090
241	0,270
242	0,140
243	0,110
244	0,080
245	0,150
246	0,210
247	0,130
248	0,180
249	2,670
250	0,120
251	0,070
252	0,060
253	0,090
254	0,110
255	0,080
256	0,160
257	0,426
258	0,673
259	0,273
260	0,295
261	0,128
262	0,465
263	0,379
264	0,407
265	0,225
266	0,243
267	0,606

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
268	0,352
269	0,230
270	0,378
271	1,704
272	2,426
273	0,265
274	0,117
275	0,064
276	0,270
277	0,652
278	0,538
279	0,343
280	0,180
281	1,194
282	1,573
283	0,711
284	0,816
285	0,358
286	0,060
287	0,340
288	0,260
289	0,060
290	0,259
291	0,216
292	0,229
293	0,516
294	0,298
295	0,414
296	0,222
297	0,254
298	0,181
299	0,260
300	0,299
301	0,250
302	0,089
303	0,256
304	0,290
305	0,244
306	0,245
307	0,167
308	0,337
309	0,178
310	0,216
311	0,240
312	0,295
313	0,327
314	0,142
315	0,18
316	0,17
317	0,220
318	0,150
319	3,870
320	3,720
321	0,460
322	0,230
323	0,120

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
324	0,358
325	1,860
326	0,180
327	0,238
328	4,042
329	0,955
330	5,676
331	0,669
332	0,743
333	0,171
334	0,246
335	0,172
336	0,137
337	1,102
338	0,565
339	0,192
340	0,118
341	0,094
342	0,107
343	0,126
344	0,114
345	0,313
346	0,323
347	0,245
348	0,138
349	0,389
350	0,737
351	0,283
352	4,633
353	0,064
354	0,133
355	0,129
356	0,102
357	0,096
358	0,141
359	0,132
360	0,401
361	0,130
362	0,074
363	0,424
364	0,244
365	0,070
366	0,115
367	0,064
368	0,064
369	0,078
370	0,064
371	0,213
372	0,104
373	0,130
374	0,183
375	0,459
376	0,208
377	0,098
378	0,396
379	0,155

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
380	0,203
381	0,085
382	0,289
383	0,887
384	0,154
385	0,292
386	0,879
387	0,625
388	1,223
389	0,211
390	0,146
391	0,232
392	0,246
393	2,229
394	1,782
395	9,235
396	2,015
397	0,561
398	0,195
399	0,324
400	0,173
401	0,295
402	0,175
403	0,070
404	0,070
405	0,160
406	0,280
407	0,186
408	0,139
409	0,124
410	0,316
411	0,321
412	0,187
413	0,162
414	0,559
415	0,195
416	0,140
417	0,196
418	0,219
419	0,542
420	0,449
421	0,603
422	0,554
423	0,237
424	0,617
425	0,414
426	0,273
427	0,136
428	0,272
429	0,349
430	0,071
431	0,124
432	0,084
433	0,259
434	0,064
435	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
436	5,463
437	0,086
438	1,34
439	0,646
440	1,873
441	0,064
442	0,146
443	0,246
444	0,074
445	0,069
446	0,138
447	0,064
448	0,064
449	0,285
450	0,064
451	0,101
452	0,086
453	0,139
454	0,064
455	0,145
456	0,186
457	0,172
458	0,087
459	0,344
460	0,157
461	0,159
462	0,346
463	0,076
464	0,11
465	0,158
466	0,073
467	0,146
468	0,123
469	0,26
470	0,094
471	0,119
472	0,066
473	0,093
474	0,219
475	0,162
476	0,622
477	0,246
478	0,064
479	0,239
480	0,064
481	0,227
482	0,108
483	0,341
484	0,122
485	0,229
486	0,29
487	0,123
488	0,064
489	0,332
490	0,565
491	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
492	0,092
493	0,109
494	0,139
495	0,247
496	0,386
497	0,276
498	0,169
499	0,203
500	0,232
501	0,087
502	0,064
508	0,084
509	0,106
510	0,192
511	0,197
512	0,101
513	0,064
514	0,09
515	0,342
516	0,064
517	0,106
518	0,144
519	0,277
520	0,072
521	0,071
522	0,064
523	0,181
524	0,115
525	0,105
526	0,168
527	0,089
528	0,064
529	0,091
530	0,212
531	0,225
532	0,273
533	0,096
534	0,299
535	0,095
536	0,276
537	0,064
538	0,199
539	0,171
540	0,072
541	0,094
542	0,392
543	0,2
544	0,238
545	0,214
546	0,089
547	0,064
548	0,665
549	0,194
550	0,593
551	0,464
552	0,144

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
553	0,118
554	0,099
555	0,345
556	0,176
557	0,09
558	0,064
559	0,12
560	0,144
561	0,164
562	0,151
563	0,431
564	0,2
565	0,43
566	0,13
567	0,064
568	0,293
569	0,59
570	0,414
571	0,064
572	0,064
573	0,089
574	0,133
575	0,064
576	0,641
577	0,064
578	0,182
579	0,782
580	0,359
581	0,201
582	0,19
583	0,064
584	0,118
585	0,442
586	0,29
587	0,515
588	0,17
589	0,291

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
590	0,131
591	0,138
592	0,151
593	0,346
594	0,12
595	0,064
596	0,181
597	0,129
598	0,178
599	0,174
600	0,064
601	0,196
602	0,145
603	0,073
604	0,064
605	0,113
606	0,077
607	0,064
608	0,064
609	0,079
610	0,313
611	0,21
612	0,064
613	0,182
614	0,079
615	0,291
616	0,069
617	0,064
618	0,064
619	0,178
620	0,101
621	1,054
622	0,26
623	0,064
624	0,152
625	0,074
626	0,064

№	IC ₅₀ PD-L1-PD1 (нМ)
627	0,081
628	0,064
629	0,083
630	0,437
631	0,064
632	0,172
633	0,064
634	0,064
635	0,098
636	0,12
637	0,134
638	0,079
639	0,066
640	0,167
641	0,064
642	0,064
643	0,064
644	0,093
645	0,064
646	0,064
647	0,064
648	0,08
649	0,128
650	0,064
651	0,064
652	0,12
653	0,064
654	0,071
655	0,064
656	0,167
657	0,064
658	0,196
659	0,121
660	0,135
661	0,064
662	0,082
663	0,281

Наведені вище дані демонструють, що сполуки відповідно до даного винаходу у цілому ефективні при блокуванні взаємодії PD-1/PD-L1.

Репортерний аналіз PD-1/PD-L1 за допомогою NFAT:

- 5 Сполуки тестували у функціональному репортерному аналізі зі спільним культивуванням, у якому опосередкована TCR активність NFAT інгібується взаємодією PD-1 з PD-L1. Блокування взаємодії PD-1/PD-L1 порушує опосередковане PD-1 зниження передачі сигналів TCR та значно збільшує NFAT-опосередковану транскрипцію люциферази. Спочатку клітини CHO, які експресують поверхнево-зв'язані антитіла до CD3 та PD-L1 (штучні антигенпрезентуючі клітини, aAPC-PD-L1), висівали на ніч. Клітини Jurkat, які надекспресують PD-1 та експресують
- 10 конструкцію люциферази під контролем NFAT, розбавляли середовищем для аналізу RPMI (RPMI 1640 з 2 % FBS), змішують зі сполуками та відразу ж висівають на моношар aAPC-PD-L1. Потім спільну культуру інкубують впродовж 6 годин при 37 °C. Люциферазну активність оцінюють шляхом додавання реагенту ONE-Glo та вимірювання люмінесценції за допомогою
- 15 планшет-рідери. Значення IC₅₀ розраховують на основі апроксимації кривих доза-відповідь чотирипараметричним рівнянням (таблиця 4).

Біохімічний аналіз міжбілкової взаємодії PD-L1/PD-L1 у відношенні димеризації:

- 20 Сполуки тестували у біохімічних аналізах міжбілкової взаємодії, щоб визначити, чи здатні вони специфічно димеризувати позаклітинні домени PD-1. Димеризацію білків (PD-L1 з His-міткою та PD-L1 з FLAG-міткою) вимірюють з використанням платформи Amplified Luminescent

Proximity Homogeneous Assay (ALPHA) на основі гранул. Димеризація PD-L1, викликана сполукою, приводить до близькості донорних та акцепторних гранул, що приводить до збільшення сигналу у ALPHA. Аналізи проводять у 25 мМ Hepes (pH 7,4), 150 мМ NaCl, 3,4 мМ EDTA, 0,005 % Tween 20 та 0,01 % BSA. Кінцева концентрація білку у аналізах складала 0,5 нМ (PD-L1 з His-міткою) та 0,5 нМ (PD-L1 з FLAG-міткою). Після закінчення часу реакції у аналізі, що дорівнює 2 годинам, при 25 °С додавали 20 мкг/мл (кінцева концентрація для аналізу) акцепторних гранул для аналізу ALPHA (покрытих антитілом до His) та інкубували впродовж 60 хвилин при 25 °С. Зв'язування вимірювали після заключної 60-хвилинної інкубації з 40 мкг/мл (кінцева концентрація для аналізу) донорними гранулами для аналізу ALPHA (покрытих антитілом до FLAG). Значення AC₅₀ розраховували на основі апроксимації кривих доза-відповідь чотирипараметричним рівнянням (таблиця 4).

Таблиця 4

№	AC ₅₀ димеру PDL1	EC ₅₀ NFAT-люциферази
1	240,33	66
2	202,6	90
3	392,74	218
4	335,51	59
5	393,97	274
6	305,57	126
7	583,46	3442
8	644,47	5852
9	607,65	375
10	403,62	142
11	462,83	163
12	757,1	299
13	347,99	403
14	353,78	87
15	10000	50000
16	282,19	49
17	408,39	99
18	426,95	391
19	611,82	50000
20	10000	1164
21	731,29	193
22	685,61	252
23	335,84	108
24	338,33	89
25	229,05	76
26	215,35	78
27	205,5	157
28	530,34	156
29	1357,1	50000
30	446,13	181
31	247,95	325
32	252,14	242
33	527,94	138
34	668,28	271
35	371,63	40
36	10000	1608
37	516,49	667
38	1702,4	1607
39	282,95	291
40	694,13	3977
41	840,99	1206
42	10000	3046

№	AC ₅₀ димеру PDL1	EC ₅₀ NFAT-люциферази
43	372,8	214
44	369,96	145
45	325,08	68
46	311,32	55
47	694,52	215
48	2569,1	332
49	402,54	123
50	578,04	77
51	653,49	3264
52	586,85	220
53	353,66	104
54	201,78	131
55	421,05	211
56	259,11	104
57	319,44	277
58	728,88	711
59	291,2	56
60	260,45	59
61	211,47	50
62	311,93	201
63	387,65	314
65	167,34	957
66	306,4	1717
67	509,76	1806
68	769,42	50000
69	1489,1	50000
70	356,8	1131
71	298,23	842
72	144,68	175
73	141,66	222
74	120,4	128
75	733,44	606
76	364,58	81
77	243,78	44
78	276,77	55
79	428,2	221
80	481,52	286
81	10000	50000
82	1287,4	193
83	2505,1	94
84	749,38	75
85	1984,9	1027

№	AC ₅₀ димеру PDL1	EC ₅₀ NFAT-люциферази
86	10000	50000
87	10000	314
88	443,98	209
89	984,05	145
90	459,79	90
91	1327,2	579
92	10000	906
93	3077,7	234
94	7667,6	844
95	935,74	1008
96	6153,3	10199
97	755	50000
98	4099,2	296
99	694,66	568
100	733,69	94
101	319,17	250
102	916,48	194
103	273,94	63
104	762,09	108
105	631,44	630
106	766,54	6565
107	10000	922
108	3331,7	105
109	9105,7	11321
110	3779,4	893
111	2805,9	1010
112	334,96	92
113	345,93	121
114	128,97	169
115	215,77	251
116	182,89	221
117	208,11	281
118	10000	75
119	199,58	684
120	445,1	54
121	49,136	118
122	273,52	178
123	162,4	66
124	141,41	189
125	75,808	96
126	149,37	89
127	147,82	573
128	850,98	597
129	138,43	412
130	362,76	90
131	380,73	51
132	1987,6	335
133	80,854	73
134	93,585	121
135	893,64	323
136	497,22	64
137	911,52	185
138	478,77	74
139	316,16	119
140	523,32	40
141	61,477	83

№	AC ₅₀ димеру PDL1	EC ₅₀ NFAT-люциферази
142	444,64	86
143	935,68	218
144	821,08	160
145	284,53	62
146	376,2	84
147	219,91	21
148	240,84	50
149	644,02	174
150	555,04	198
151	10000	3920
152	193,3	2405
153	10000	50000
154	10000	6236
155	354,32	461
156	198,61	57
157	199,71	35
158	195,23	103
159	242,49	86
160	257,43	98
161	447,76	217
162	220,19	60
163	178,77	92
164	169,19	52
165	363,23	116
166	396,99	137
167	416,64	188
168	328,93	91
169	614,81	144
170	289,16	114
171	332,93	88
172	352,96	107
173	344,94	87
174	418,66	75
175	301,88	89
176	255,56	71
177	458,57	126
178	342,2	181
179	243,89	133
180	7553,7	610
181	10000	50000
182	734,41	315
183	838,01	360
184	502,06	271
185	368,99	617
186	253,73	124
187	498,41	232
188	290,06	129
189	489,49	41
190	704,99	41
191	602,43	279
192	473,83	64
193	513,8	92
194	593,95	169
195	437,96	48
196	434,26	95
197	412,83	68

№	АС ₅₀ димеру PDL1	ЕС ₅₀ NFAT-люциферази
198	331,55	125
199	361,43	61
200	593,43	100
201	250,63	181
202	330,42	47
203	602,8	121
204	415,43	70
205	423,98	73
206	509	59
207	367,58	52
208	446,16	41
209	442,05	18
210	250,74	123
211	161,64	74
212	284,89	189
213	942,18	458
214	345,44	536
215	287,86	154
216	566,87	191
217	295,45	98
218	267,04	154
219	136,53	144
220	443,54	180
221	425,01	186
222	567,51	134
223	667,4	305
224	613,37	245
225	299,81	117
226	559,43	368
227	318,49	65
228	337,06	96
229	320,33	201
230	627,52	284
231	317,88	49
232	377,77	117
233	472,96	353
234	212,85	37
235	306,18	45
236	213,57	54
237	301,81	52
238	363,63	337
239	1266	250
240	301,58	121
241	912,47	274
242	424,01	81
243	396,89	83
244	255,87	130
245	309,98	202
246	724,79	2078
247	366,02	156
248	408,37	138
249	10000	50000
250	253,1	929
251	261,95	50000
252	357,76	82
253	255,07	78

№	АС ₅₀ димеру PDL1	ЕС ₅₀ NFAT-люциферази
254	202,9	633
255	138,35	172
256	613,08	263
257	528,03	268
258	10000	3534
259	372,54	1977
260	869,26	1872
261	494,43	117
262	1383,3	1409
263	796,17	1060
264	806,91	1136
265	579,77	238
266	606,61	640
267	416,46	484
268	405,02	275
269	455,1	347
270	490,29	208
271	10000	50000
272	2199,5	1519
273	299,55	261
274	374,67	94
275	177,21	27
276	558,56	278
277	2992,8	616
278	1886,1	923
279	996,73	423
280	577,23	1093
281	1110,6	256
282	10000	352
283	810,85	203
284	928,54	520
285	636,77	156
286	233,86	101
287	911,62	5209
288	221,54	132
289	253,52	61
290	757,43	234
291	431,8	10913
292	329,88	205
293	768,18	243
294	510,87	267
295	528,13	217
296	351,75	95
297	404,21	223
298	343,89	126
299	320,99	122
300	509,06	175
301	852,36	311
302	351,12	156
303	564,3	173
304	589,38	391
305	390,28	102
306	417,73	138
307	366,17	70
308	376,22	152
309	392,45	84

№	AC ₅₀ димеру PDL1	EC ₅₀ NFAT-люциферази
310	391,31	173
311	318,45	158
312	476,32	176
313	637,34	426
314	311,4	77
315	110,9	52
316	219,01	85
317	625,74	169
318	197,44	87
319	10000	50000
320	186,69	111
321	934,73	1025
322	596,63	276
323	187,05	87
324	443	195
325	1664,9	50000
326	235,57	135
327	1194,4	150
328	10000	50000
329	647,48	223
330	10000	286
331	332,12	236
332	1070,4	50000
333	355,27	100
334	484,05	120
335	397,45	146
336	328,96	200
337	419,55	238
338	393,49	344
339	392,15	204
340	542,53	91
341	669,95	83
342	459,66	54
343	519,17	92
344	403,75	57
345	423,04	80
346	452,36	95
347	567,07	84
348	407,79	64
349	268,4	151
350	5440,8	550
351	566,15	83
352	10000	2822
353	262,56	47
354	392,78	58
355	336,38	68
356	345,82	44
357	316,85	77
358	445,56	69
359	398,4	52
360	636,01	115
361	380,23	56
362	273,29	51
363	419,83	162
364	562,57	126
365	395,18	88

№	AC ₅₀ димеру PDL1	EC ₅₀ NFAT-люциферази
366	418,51	136
367	401,17	34
368	494,92	46
369	451,56	193
370	246,32	48
371	423,53	68
372	375,51	47
373	396,81	159
374	310,58	46
375	810,72	179
376	455,77	88
377	461,33	83
378	492,68	124
379	304,77	24
380	903,67	86
381	220,58	35
382	1018,8	173
383	438,4	321
384	1529,5	87
385	246,71	143
386	1139	1070
387	658,16	233
388	831,08	5277
389	711,54	98
390	537,01	110
391	412,01	64
392	418,26	116
393	10000	50000
394	10000	50000
395	10000	50000
396	10000	50000
397	3410,2	291
398	434,16	139
399	589,87	60
400	601,31	47
401	652,27	121
402	256,72	147
403	223,08	68
404	206,21	107
405	371,33	186
406	348,29	255
407	320,76	92
408	245,75	89
409	276,42	68
410	265,76	94
411	220,22	109
412	177,99	121
413	190,09	159
414	477,79	410
415	463,96	227
416	297,81	102
417	254,17	339
418	353,69	134
419	154,71	304
420	648,16	188
421	10000	50000

№	АС ₅₀ димеру PDL1	ЕС ₅₀ NFAT-люциферази
422	360,44	132
423	1137,7	216
424	5708,9	50000
425	689,58	230
426	465,34	98
427	567,52	107
428	533,99	178
429	539,48	133
430	426,93	76
431	301,45	56
432	221,18	249
433	411,65	95
434	138,15	31
435	119,7	27
436	252,11	114
437	248,47	41
438	1067,7	446
439	639,68	158
440	3589,1	1357
441	354,66	112
442	205,36	88
443	267,4	57
444	336,13	32
445	249,34	35
446	309,41	54
447	354,48	24
448	388,09	28
449	420,34	46
450	83,295	153
451	246,61	131
452	197,92	95
453	208,68	98
454	548,84	140
455	307,89	79
456	220,61	55
457	350,98	120
458	291,36	169
459	467,3	146
460	422,41	198
461	280,93	130
462	313,97	165
463	250,21	88
464	394,11	139
465	276,08	84
466	328,83	97
467	293,02	90
468	148,43	44
469	377,61	166
470	251,52	121
471	141,95	49
472	159,64	40
473	178,06	57
474	637,08	95
475	338,67	50
476	384,96	171
477	393,47	66

№	АС ₅₀ димеру PDL1	ЕС ₅₀ NFAT-люциферази
478	209,93	16
479	517,18	109
480	218,25	29
481	245,05	72
482	309,56	56
483	304,7	153
484	195,44	72
485	293,8	63
486	234,14	148
487	180,17	65
488	321,37	67
489	1160,7	43
490	1365,8	104
491	225,05	43
492	127,28	65
493	165,61	40
494	139,69	57
495	373,48	180
496	450,5	176
497	242,05	158
498	179,03	80
499	455,99	110
500	324,11	89
501	262,7	76
502	209,05	40
508	193,02	80
509	179,77	81
510	161	41
511	198,59	60
512	255,73	127
513	155,63	141
514	187,1	135
515	326,79	162
516	277,85	68
517	282,44	100
518	318,12	151
519	438,99	71
520	179,81	82
521	126,14	50
522	209,96	79
523	268,2	84
524	274,9	54
525	322,25	43
526	307,95	155
527	238,19	92
528	187,07	76
529	157,29	104
530	392,15	100
531	449,69	74
532	271,56	68
533	156,78	37
534	153,8	46
535	156,47	60
536	234,37	99
537	160,28	46
538	559,01	99

№	AC ₅₀ димеру PDL1	EC ₅₀ NFAT-люциферази
539	314,53	63
540	401,53	46
541	345,59	80
542	275,46	83
543	199,23	62
544	1741,3	111
545	493,12	124
546	373,32	125
547	248,97	73
548	353,21	142
549	393,57	96
550	1165,1	148
551	358,35	92
552	352,37	169
553	425,98	122
554	240,08	130
555	379,07	106
556	513,98	74
557	313,91	115
558	210,24	50
559	261,43	66
560	433,11	162
561	203,15	31
562	473,43	58
563	545,94	98
564	330,63	58
565	326,42	90
566	293,18	63
567	227,96	21
568	646,29	164
569	593,64	153
570	427,87	184
571	259,53	96
572	351,82	130
573	257,44	75
574	310,5	150
575	227,13	73
576	432,38	187
577	90,285	63
578	267,8	198
579	448,31	165
580	306,36	194
581	187,05	149
582	135,62	121
583	53,288	65
584	84,945	115
585	492,38	129
586	469,53	85
587	496,67	105
588	390,01	58
589	307,89	99
590	676,48	56
591	195,23	28
592	246,23	43
593	246,65	82
594	239,11	21

№	AC ₅₀ димеру PDL1	EC ₅₀ NFAT-люциферази
595	117,9	17
596	215,39	32
597	281,77	31
598	174,83	60
599	189,42	99
600	137,66	34
601	268,53	88
602	217,64	73
603	195,39	159
604	254,67	34
605	256,04	60
606	203,59	74
607	142,37	36
608	379,95	18
609	396,2	56
610	227,28	73
611	233,34	145
612	282,68	19
613	377,69	92
614	169,8	63
615	294,52	144
616	188,86	60
617	309,56	74
618	205,79	27
619	223,42	102
620	154,07	143
621	224,96	71
622	231,74	79
623	192,23	94
624	163,79	39
625	129,55	32
626	263,43	25
627	189,61	58
628	171,09	53
629	157,06	14
630	200,17	40
631	130,42	25
632	229,73	47
633	233,21	46
634	232,31	14
635	134,19	50
636	180,16	25
637	243,34	42
638	98,219	42
639	563,95	31
640	525,75	50
641	64,437	44
642	60,016	31
643	44,34	48
644	35,75	48
645	36,462	49
646	66,651	48
647	51,449	37
648	287,34	38
649	220,43	21
650	76,27	35

№	AC ₅₀ димеру PDL1	EC ₅₀ NFAT-люциферази
651	68,737	26
652	104,79	46
653	64,175	15
654	142,04	39
655	154,84	50
656	199,94	43
657	274,75	21
658	253,78	49

№	AC ₅₀ димеру PDL1	EC ₅₀ NFAT-люциферази
659	306,76	39
660	663,58	39
661	356,06	30
662	688,81	36
663	618,38	49

Біологічний приклад 2:

Активність сполуки 139 *in vitro* у відношенні HBV-специфічних Т-клітин з МНПК пацієнтів з ХГВ

У цьому прикладі показана дія сполуки 139 на функцію HBV-специфічних Т-клітин у мононуклеарних клітинах периферичної крові, отриманих від пацієнтів з хронічним гепатитом В (ХГВ). Повідомлялось, що інгібування взаємодії між рецептором програмованої смерті 1 (PD-1) та його лігандом (PD-L1) за допомогою специфічних моноклональних антитіл посилює протівірусну функцію HBV-специфічних Т-клітин. У цьому дослідженні була оцінена здатність описаного у даному документі інгібітору PD-L1 (тобто сполуки 139) посилювати функції HBV-специфічних Т-клітин у мононуклеарних клітинах периферичної крові (МНПК), виділених від пацієнтів з хронічним гепатитом В (ХГВ). МНПК від пацієнтів з ХГВ обробляли впродовж 6 днів сполукою 139 або ДМСО у присутності корових пептидів HBV з наступною повторною стимуляцією впродовж 16 годин перед аналізом CD8⁺ та CD4⁺ Т-клітин за допомогою проточної цитометрії. У порівнянні з контролями, обробленими ДМСО, обробка сполукою 139 збільшувала відсоток інтерферону- γ (IFN- γ)⁺ CD8⁺ Т-клітин у 2,5 рази ($p = 0,01$) та IFN- γ ⁺ CD4⁺ Т-клітин у 2,5 рази ($p = 0,003$). Сполука 139 також значно збільшувала експресію гранзиму В (GrB) у HBV-специфічних CD8⁺ Т-клітинах у 1,2 рази ($p = 0,015$) та у CD4⁺ Т-клітинах у 1,8 разів ($p = 0,045$). Збільшення продукції IFN- γ та GrB у CD8⁺ Т-клітинах після обробки сполукою 139 було порівнянним з таким, індукованим дурвалумабом, доступним на ринку моноклональним антитілом до PD-L1. Ці дані демонструють, що сполука 139 посилює протівірусну функцію HBV-специфічних CD8⁺ та CD4⁺ Т-клітин від пацієнтів з ХГВ *in vitro* до ступеню, порівнянного з моноклональними антитілами до PD-L1.

Матеріали та методи

Сполуки

Сполуку 139 розчиняли у 100 % ДМСО для приготування 10 мМ вихідного розчину та зберігали при -20 °C. Ab до PD-L1 дурвалумаб було вироблено та очищено у Gilead Sciences. У всіх аналізах сполуку 139 оцінювали у дозі 650 нМ, що являє собою концентрацію, що у 2 рази перевищує значення EC₉₀, визначене у аналізі поліклональної активації крові людини. Дурвалумаб (durva) використовували у концентрації 10 мкг/мл, як у раніше опублікованих дослідженнях (Boni et al. J Virol, 2007; 81(8); 4215-4225).

Цільна кров від донорів з ХГВ

Донори з ХГВ були надані C&M LabPro, LLC (Сан-Франциско, Каліфорнія), MT Group, Inc. (Ван-Найс, Каліфорнія) та BioIVT (Вестбері, Нью-Йорк). Цільну кров збирали у донорів з ХГВ у пробірках з K2 EDTA (Becton Dickinson, Франклін Лейкс, Нью-Джерсі) та відправляли терміновою доставкою у Gilead Sciences, Inc. МНПК із зразків крові виділяли у Gilead Sciences з використанням протоколу, описаного нижче. У таблиці 5 узагальнена реактивність s-антигену HBV (HBsAg) та e-антигену HBV (HBeAg), а також демографічні дані для пацієнтів з ХГВ у цьому дослідженні.

Таблиця 5

Демографічні дані пацієнтів з ХГВ.

Ідентифікаційний № донора	HBsAg	HBeAg	Вік	Стать
1	+	+	74	Ч
2	+	-	59	Ч
3	+	н.д.	36	Ж
4	+	-	65	Ч
5	+	+	63	Ж

Демографічні дані пацієнтів з ХГВ.

Ідентифікаційний № донора	HBsAg	HBeAg	Вік	Стать
6	+	н.д.	67	Ж
7	+	–	53	Ж
8	+	+	59	Ч
9	+	–	44	Ж
10	+	–	69	Ч
11	+	–	48	Ч
12	+	–	55	Ч
13	+	+	49	Ж
14	+	н.д.	48	Ч

н.д. = немає даних

Аналізи

Виділення МНПК з цільної крові

- МНПК виділяли з цільної крові з використанням стандартного градієнту Ficoll® Raque. Коротко, 25-30 мл крові акуратно наливали поверх 15 мл розчину Ficoll® Raque Plus (GE Healthcare, Чикаго, Іллінойс) у 50 мл пробірку типу Falcon та центрифугували у Allegra X-14R (Beckman Coulter, Індіанаполіс, Індіана) при 520 g впродовж 20 хвилин при 25 °C. Шар мононуклеарних клітин двічі промивали промивним буфером для МНПК (середовище RPMI 1640-GlutaMAX-I (Life Technologies, Карлсбад, Каліфорнія)) з додаванням 10 % інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки (FBS; Hyclone, Логан, Юта). Потім клітини центрифугували при 520 g впродовж 5 хвилин та лізували еритроцити (RBC) впродовж 5 хвилин при кімнатній температурі з використанням буферу для лізису еритроцитів (eBioscience, Сан-Дієго, Каліфорнія). Після заключної промивки промивним буфером для МНПК клітини повторно суспендували у середовищі для культивування клітин, що складається з культурального середовища RPMI 1640 з добавкою 25 мМ HEPES (Life Technologies), 100 од/мл пеніциліну/стрептоміцину (Sigma Aldrich, Сент-Луї, Міссурі), 1x замінних амінокислот (Life Technologies, Карлсбад, Каліфорнія), 10 % FBS та 20 од/мл інтерлейкіну-2 (IL-2) (Miltenyi Biotec, Саннівейл, Каліфорнія) до визначення числа та життєздатності клітин з використанням трипанового синього (VWR, Раднор, Пенсильванія) методом виключення барвнику. РВМС або далі використовували для аналізу розмноження Т-клітин, або перед подальшим використанням піддавали криоконсервації у 10 % ДМСО у FBS.

Аналіз 7-денного розмноження та вторинної імунної відповіді CD8⁺ та CD4⁺Т-клітин

- МНПК висівали по 2-4×10⁵ клітин/лунку у 96-лункові круглодонні планшети (Corning, Нью-Йорк). Пул 15-мерних пептидів, що перекриваються, з 11-амінокислот (амк), що охоплюють всю послідовність корового білку HBV, додавали у концентрації 100-300 нг/мл у присутності 650 нМ сполуки 139, або 10 мкг/мл дурвалумабу, або еквівалентного об'єму ДМСО (Sigma Aldrich). МНПК інкубували впродовж 7 днів при 37 °C з 5 % CO₂ у інкубаторі із зволоженою атмосферою. Через 4 дні у середовище для культивування клітин (як описано вище) додавали свіже середовище, що містить IL-2 (без пептидів, сполуки 139 або дурвалумабу). На 6 день РВМС повторно стимулювали додаванням 100-300 нг/мл корових пептидів HBV або ДМСО. Сполуку 139 або дурвалумаб також додавали під час повторної стимуляції. Для інгібування транспорту білків у кожну лунку додавали розчин 1 мкг/мл брєфельдину А (Sigma). Після інкубації впродовж ночі клітини обробляли для аналізу методом імуофарбування та проточної цитометрії, як описано у даному винаході.

- Імуофарбування та проточна цитометрія

- Після повторної стимуляції впродовж ночі пулом пептидів та сполукою 139 або дурвалумабом МНПК осаджували центрифугуванням на 7 день та двічі промивали PBS. Промиті клітини повторно суспендували у барвнику Live/Dead Aquamine (Invitrogen) у відповідності з інструкціями виробника для визначення життєздатності клітин методом проточної цитометрії. Зафарбовані Live/Dead Aqua МНПК двічі промивали буфером для фарбування FACS (1 % FBS у PBS), а потім інкубували з 50 мкл блокуючого Fc реагенту (BD Biosciences, Франклін Лейкс, Нью-Джерсі) впродовж 10 хвилин при кімнатній температурі. Суміш антитіл (50 мкл/лунку), описану у таблиці 6, додавали до блокуючого розчину для фарбування поверхневих антигенів, та РВМС інкубували з антитілами впродовж 40 хвилин при 4 °C. МНПК

осаджували центрифугуванням, як описано вище, та двічі промивали буфером FACS з наступною фіксацією 1х буфером FoxP3 Fix/Perm (eBioscience) впродовж 1 години. Клітини двічі промивали пермеабілізуючим реагентом, включеним у набір для фарбування FoxP3, та інкубували з антитілами для внутрішньоклітинного фарбування IFN- γ та GrB (таблиця 6) при 1,0 мкг/мл. Після 1 години інкубації при 4 °C PBMC центрифугували та двічі промивали перед повторним суспендуванням у буфері FACS. Зафарбовані МНПК аналізували методом проточної цитометрії з використанням аналізатора клітин BD LSRFortessa X-20 (Becton Dickinson). BD Comp Beads (BD Biosciences) використовували як компенсаційний контроль. CD8⁺ та CD4⁺ Т-клітини були ідентифіковані шляхом гейтирування популяції живих Aquamine-CD3⁺CD8⁺ та Aquamine-CD3⁺CD4⁺ МНПК, відповідно.

Таблиця 6

Антитіла для проточної цитометрії

Антитіло	Флуорофор	Клон	Постачальник
CD3	Percp-Cy5.5	UCHT1	BD Biosciences
CD4	BV650	SK3	BD Biosciences
CD8	BV605	SK1	BD Biosciences
Гранзим В	Alexa Fluor® 647	GB11	BD Biosciences
IFN- γ	APC-Cy7	B27	BioLegend®

Аналіз даних

Дані проточної цитометрії аналізували з використанням програмного забезпечення для аналізу проточної цитометрії FlowJo v10 (TreeStar, Ашленд, Орегон). Дані експортували та проводили статистичний аналіз з використанням GraphPad Prism v6 (GraphPad Software, Ла-Хойя, Каліфорнія). Статистичну значимість відносно контролю ДМСО розраховували за допомогою двостороннього парного t-критерію.

Результати

Для оцінки впливу сполуки 139 на активацію HBV-специфічних Т-клітин МНПК, виділені від 14 донорів з ХГВ, стимулювали пулом 15-мерних пептидів, що охоплюють послідовність корового білку HBV. Під час стимуляції пептидами МНПК обробляли сполукою 139 (650 нМ) або контрольним наповнювачем (ДМСО) впродовж 6 днів. Після 6 днів стимуляції пептидами та обробки сполукою 139 МНПК повторно стимулювали впродовж 16 годин свіжими пептидами та сполукою 139 або ДМСО. Як ідентифікатори ефекторної функції вимірювали внутрішньоклітинні рівні IFN- γ (протівірусний цитокін) та GrB (маркер цитотоксичної функції) методом проточної цитометрії у популяціях CD3⁺CD8⁺ та CD3⁺CD4⁺Т-клітин.

У МНПК, стимульованих коровим пептидом HBV, виділених від 14 донорів з ХГВ, сполука 139 значно збільшувала частоти як IFN- γ ⁺ (у 2,5 рази, $p=0,01$), так і GrB⁺ (у 1,2 рази, $p=0,015$) CD8⁺ Т-клітин, як у порівнянні з МНПК, обробленими ДМСО (фіг. 1А та таблиця 7). З метою контролю дурвалумаб, доступне на ринку моноклональне антитіло α -PD-L1, також тестували у МНПК, виділених від 9 з 14 донорів з ХГВ. Автори виявили, що як сполука 139, так і дурвалумаб індукували співставне збільшення IFN- γ ⁺ CD8⁺ Т-клітин (у 2,5 рази проти 2,7 рази, відповідно, $p=0,21$) та GrB⁺CD8⁺ Т-клітин (у 1,2 рази проти 1,1 разу, відповідно, $p=0,53$) (фіг. 1В та таблиця 7). Ці дані узгоджуються з попереднім звітом, у якому IFN- γ ⁺ клітини у CD8⁺Т та CD4⁺Т-клітинах були підвищені у 1,8–8,2 рази ($p=0,028$) та 2,2–4,3 рази ($p=0,01$) відповідно у 8 пацієнтів, що продемонстрували відповідь, з 24 пацієнтів після лікування in vitro антитілом α -PD-L1 (Fisicaro et al., Gastroenterology, 2010; 138(2): 682-693, 93 e1-4).

Таблиця 7

Сполука 139 посилює продукцію IFN- γ та гранзиму В у CD8⁺ Т-клітинах при ХГВ.

Ідентифікаційний № донора	IFN- γ ⁺ CD8 ⁺ Т-клітини					GrB ⁺ CD8 ⁺ Т-клітини				
	% IFN- γ ⁺			Кратність зміни відносно ДМСО		% GrB ⁺			Кратність зміни відносно ДМСО	
	ДМСО	Сполука 139	Durva ¹	Сполука 139	Durva	ДМСО	Сполука 139	Durva	Сполука 139	Durva
1	0,94	1,53	н.в. ²	1,63	н.в.	33,40	32,30	н.в.	0,97	н.в.
2	1,85	2,63	н.в.	1,42	н.в.	47,30	47,80	н.в.	1,01	н.в.
3	0,26	0,94	н.в.	3,62	н.в.	5,27	8,78	н.в.	1,67	н.в.
4	0,04	0,41	0,36	11,08	9,73	38,80	50,30	47,20	1,30	1,22
5	0,20	0,61	н.в.	3,00	н.в.	14,31	30,67	н.в.	2,14	н.в.
6	1,45	3,06	3,99	2,12	2,76	24,80	28,15	17,70	1,14	0,71
7	0,94	0,90	1,20	0,95	1,27	23,93	24,10	22,93	1,01	0,96
8	0,79	3,28	0,85	4,13	1,07	38,02	45,05	47,23	1,18	1,24
9	3,90	4,69	н.в.	1,20	н.в.	19,30	20,20	н.в.	1,05	н.в.
10	0,20	0,30	0,73	1,46	3,61	30,07	33,50	31,77	1,11	1,06
11	6,69	7,74	8,18	1,16	1,22	50,83	52,67	56,20	1,04	1,11
12	1,56	1,86	2,98	1,19	1,91	18,70	18,93	27,25	1,01	1,46
13	5,60	4,69	7,58	0,84	1,35	22,17	23,23	28,40	1,05	1,28
14	8,42	11,17	14,16	1,33	1,68	35,83	55,80	35,80	1,56	1,00
Середнє $\pm$ SD	2,35 $\pm$ 2,71	3,13 $\pm$ 3,12	4,45 $\pm$ 4,67	2,51 $\pm$ 2,67	2,73 $\pm$ 2,75	28,77 $\pm$ 12,78	33,68 $\pm$ 14,46	34,94 $\pm$ 12,78	1,23 $\pm$ 0,34	1,11 $\pm$ 0,22

¹. Durva = дурвалумаб

². н.в. = не виконано

Крім того, обробка CD4⁺ Т-клітин сполукою 139 значно збільшувала частоту HBV-специфічних IFN- γ ⁺ клітин (у 2,5 рази, $p=0,003$) та GrB⁺ клітин (у 1,8 рази, $p=0,045$) у порівнянні з МНПК, обробленими ДМСО (фіг. 2А та таблиця 8). Частоти CD4⁺IFN- γ ⁺ Т-клітин між МНПК, обробленими сполукою 139 та дурвалумабом, не були статистично значимими (2,5 % проти 3,1 %, відповідно; $p=0,2018$). Сполука 139 та дурвалумаб також збільшували частоту GrB⁺CD4⁺Т-клітин до подібних рівнів (4,7 % проти 4,3 %, відповідно, $p=0,07$) (фіг. 2В) у порівнянні з обробкою ДМСО (3,5 %) (таблиця 8).

Таблиця 8

Сполука 139 посилює продукцію IFN- γ та гранзиму В у CD4⁺ Т-клітинах при ХГВ

Ідентифікаційний № донора	IFN- γ ⁺ CD4 ⁺ Т-клітини					GrB ⁺ CD4 ⁺ Т-клітини				
	% IFN- γ ⁺			Кратність зміни відносно ДМСО		% GrB ⁺			Кратність зміни відносно ДМСО	
	ДМСО	Сполука 139	Durva ¹	Сполука 139	Durva	ДМСО	Сполука 139	Durva	Сполука 139	Durva
1	0,94	1,53	н.в. ²	1,63	н.в.	5,79	4,91	н.в.	0,85	н.в.
2	7,78	9,22	н.в.	1,19	н.в.	12,8	15,2	н.в.	1,19	н.в.
3	0,56	1,39	н.в.	2,48	н.в.	0,60	3,80	н.в.	6,33	н.в.
4	0,29	1,42	5,38	4,90	18,55	2,27	5,63	7,88	2,48	3,47
5	0,11	0,79	н.в.	7,48	н.в.	4,05	7,76	н.в.	1,92	н.в.
6	0,24	0,41	3,41	1,73	14,39	0,74	0,93	0,55	1,25	0,74
7	0,23	1,40	0,44	6,18	1,95	0,82	0,88	1,53	1,07	1,87
8	0,85	0,94	1,18	1,11	1,39	1,28	2,43	1,25	1,89	0,97
9	1,01	1,76	н.в.	1,74	н.в.	2,96	3,72	н.в.	1,26	н.в.
10	3,09	2,83	2,94	0,92	0,95	5,83	3,27	3,74	0,56	0,64
11	0,45	0,61	0,60	1,37	1,33	2,27	3,98	3,89	1,75	1,72
12	0,29	0,54	0,51	1,86	1,74	3,84	6,04	9,17	1,57	2,38
13	6,33	6,83	8,24	1,08	1,30	4,51	5,21	7,60	1,16	1,69
14	4,03	5,64	4,97	1,40	1,23	0,72	1,44	3,49	2,01	4,86

Таблиця 8

Сполука 139 посилює продукцію IFN- γ та гранзиму В у CD4⁺ Т-клітинах при ХГВ

Ідентифікаційний № донора	IFN- γ ⁺ CD4 ⁺ Т-клітини					GrB ⁺ CD4 ⁺ Т-клітини				
	% IFN- γ ⁺			Кратність зміни відносно ДМСО		% GrB ⁺			Кратність зміни відносно ДМСО	
	ДМСО	Сполука 139	Durva ¹	Сполука 139	Durva	ДМСО	Сполука 139	Durva	Сполука 139	Durva
Середнє $\pm$ SD	1,87 $\pm$ 2,49	2,52 $\pm$ 2,72	3,07 $\pm$ 2,71	2,51 $\pm$ 2,10	4,76 $\pm$ 6,73	3,46 $\pm$ 3,25	4,66 $\pm$ 3,63	4,34 $\pm$ 3,15	1,81 $\pm$ 1,40	2,04 $\pm$ 1,38

1. Durva = дурвалумаб;

2. н.в. = не виконано

Висновок

Сполука 139 значно збільшувала частоту HBV-специфічних IFN- γ ⁺ клітин як у CD4⁺ (у 2,5 рази, $p = 0,01$), так і у CD8⁺ Т-клітинах (у 2,5 рази, $p = 0,003$). Сполука 139 також збільшувала частоту GrB⁺ клітин серед HBV-специфічних CD8⁺ (у 1,2 рази, $p = 0,015$) та CD4⁺ Т-клітин (у 1,8 рази, $p = 0,045$). Крім того, здатність сполуки 139 посилювати протівірусні функції HBV-специфічних CD8⁺ та CD4⁺ Т-клітин *in vitro* була співставна з такою здатністю дурвалумабу, доступного на ринку антитіла α -PD-L1. Взяті разом, ці дані показують, що сполука 139 посилює протівірусні/ефекторні функції HBV-специфічних CD8⁺ та CD4⁺ Т-клітин від пацієнтів з ХГВ *in vitro*.

Біологічний приклад 3:**Фармакологічна оцінка на моделі пухлини у мишей**

Описані у даному документі сполуки являють собою низькомолекулярні інгібітори PD-L1, що блокують взаємодію PD-1/PD-L1 шляхом механізму дії, відмінного від клінічно схвалених моноклональних антитіл. Метою даного дослідження було оцінити взаємозв'язок фармакокінетики (ФК), ЗМ та протипухлинної активності сполуки 139 на моделі колоректальної пухлини MC38, що експресує PD-L1 людини, у мишей.

Сполука 139 не зв'язує мишачий PD-L1, що виключає використання традиційних сингенних моделей пухлин у мишей для оцінки активності сполуки 139 *in vivo*. Однак сполука 139 блокує взаємодію між PD-1 миші та PD-L1 людини, як встановлено за допомогою біохімічного аналізу зв'язування. Таким чином, для оцінки активності сполуки 139 *in vivo* була використана модель колоректальної пухлини MC38, що експресує PD-L1 людини, у мишей. Антитіло α -PD-L1, яке не може зв'язуватися з PD-L1 миші, було включено як позитивний контроль.

При 10, 25 та 50 мг/кг сполуки 139 або 10 мг/кг антитіла до PD-L1 спостерігалася більше ніж 90 % зайнятість мішені (ЗМ) PD-L1 на пухлинних клітинах впродовж щонайменше 24 годин. Цей результат транслювався у схоже інгібування росту пухлини (TGI) від 32 % до 38 % як для сполуки 139, так і для антитіла PD-L1 у групах, що отримували зазначені дози. Паралельно визначали концентрації сполуки 139 у плазмі у тих же часових точках, які використовувались для визначення внутрішньопухлинної ЗМ. При 10 мг/кг концентрації сполуки 139 у плазмі впали нижче значення ЕС₉₀ цільної крові для сполуки 139, але зберігалася більше ніж 90 % ЗМ, що вказує на те, що ЗМ для сполуки 139 на пухлини мала місце після завершення періоду експозиції у плазмі. Більше того, не було відмічено ніякої зв'язаної з лікуванням дії, на масу тіла, що вказує на непогану переносимість сполуки 139 при всіх дозах протягом всього дослідження.

Матеріали та методи**Досліджувані зразки**

Сполука 139 була синтезована у Gilead Sciences, Inc. (Фостер-Сіті, Каліфорнія). Дурвалумаб; антитіло α -PD-L1 та антитіло ізотипового контролю (людське IgG1, hIgG1) були вироблені та очищені у Gilead Sciences.

Одержання складу сполуки 139 для застосування *in vivo*

Склад наповнювача для сполуки 139 являв собою 10 % етанолу, 40 % ПЕГ 300 та 50 % деіонізованої води, та препарат отримували у вигляді однієї партії для всього дослідження. Препарати сполуки 139 готували щотижнево та зберігали у холодильнику (4-8 °C). Перед введенням доз розчин при перемішуванні нагрівали до кімнатної температури. Розчин постійно перемішували впродовж всього процесу введення доз. Сполука 139 була приготовлена у вигляді розчину 2 мг/мл та 5 мг/мл у наповнювачі. Порошок сполуки 139 перед використанням доводили до кімнатної температури, зважували та додавали у підходящий контейнер. У

контейнер відміряли відповідний об'єм етанолу. Потім у контейнер при перемішуванні додавали відповідний об'єм ПЕГ-300. Після повного розчинення порошку при перемішуванні повільно додавали відповідний об'єм води. Порошку давали повністю розчинитися у розчині та доводили рН до 3 за допомогою 1 н. NaOH. Перед введенням розчин піддавали стерилізуючій фільтрації з використанням нейлонового шприцевого фільтру.

Одержання складу антитіла ізотипового контролю дурвалумабанду для застосування *in vivo*
Антитіло ізотипового контролю (hlgG1) містить ту ж мутацію у Fc-домені, що і антитіло α -PD-L1 дурвалумаб. Вихідні розчини антитіла ізотипового контролю та дурвалумабу (20 мМ гістидин-HCl, рН 5,8, 9 % сахарози та 0,05 % Tween-80) розбавляли PBS до 2 мг/мл. Об'єм дози складав 5 мл/кг.

Тварини

Самки мишей C57BL/6 були придбані у Shanghai Lingchang Bio-Technology. На момент інокуляції пухлин тваринам було від 8 до 10 тижнів. Перед інокуляцією пухлин мишей акліматизували впродовж 1 тижня.

Модель колоректальної пухлини MC38, що експресує PD-L1 людини

Для створення лінії пухлинних клітин MC38, що експресують PD-L1 людини (Crown Bioscience), були отримані мишачі клітини з нокаутом PD-L1 з використанням системи CRISPR-Cas9 (фіг. 3). Потім з клітин з нокаутом генерували стабільні клони, що експресують людський PD-L1 (керований промотором цитомегаловірусу), шляхом трансфекції ліпофектаміном (Thermo Fisher Scientific).

Культивовані клітин

Пухлинні клітини MC38, які експресують PD-L1 людини, культивували у середовищі DMEM (GE Healthcare) з додаванням 10 % інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки (ExCell Biology) та 50 мкг/мл гігromіцину В при 37 °C у атмосфері повітря з 5 % CO₂.

Інокуляція пухлини

Перед інокуляцією пухлинні клітини MC38, які експресують PD-L1 людини, вимірювали шляхом фарбування трипановим синим для оцінки життєздатності. Для інокуляції використовували клітини з життєздатністю більше 90 %. Кожній миші підшкірно (п/к) у правий задній бік інокулювали пухлинні клітини (1×10^6 клітин, суспендованих у 100 мкл PBS, на кожну мишу). Після інокуляції клітини, що залишилися, знову вимірювали шляхом фарбування трипановим синим на життєздатність, щоб підтвердити, що життєздатність не впала нижче 90 %.

Випадковий розподіл на групи

У дослідження було включено 108 мишей. Усі тварини були випадковим чином розподілені на досліджувані групи. День 0 визначали як час, коли середній розмір пухлини при випадковому розподілі на групи складав приблизно 50 мм³, а маса тіла мишей складала від 17 до 20 грамів. Випадковий розподіл на групи проводили на основі методу випадкового розподілу "Парний розподіл (Matched Distribution)" з використанням багатозадачного методу (програмне забезпечення StudyDirector™, версія 3.1.399.19).

Спостереження за тваринами та вимірювання пухлин

Після інокуляції пухлинних клітин тварин щоденно перевіряли на захворюваність та смертність. Під час звичайного моніторингу тварин перевіряли на наявність будь-яких ефектів росту пухлини, змін у поведінці, таких як рухливість, споживання їжі та води, збільшення/втрати маси тіла (масу тіла вимірювали два рази на тиждень), а також будь-які серйозні відхилення від норми. Смертність та спостережувані клінічні прояви реєстрували для окремих тварин. Масу тіла вимірювали двічі на тиждень.

Об'єм пухлини вимірювали двічі на тиждень у двох вимірюваннях за допомогою штангенциркуля, та об'єм виражали у мм³ за формулою: $V = (L \times W \times W) / 2$, де V – об'єм пухлини, L - довжина пухлини (найдовше вимірювання пухлини) та W - ширина пухлини (найдовше вимірювання пухлини, перпендикулярне L).

Припинення

Будь-яка тварина з розміром пухлини більше 2500 мм³ (або група мишей із середнім розміром пухлини більше 2000 мм³) піддавалась умертвінню.

ЗМ на пухлинних клітинах MC38, що експресують PD-L1 людини, *in vivo*

Дисоціація пухлини

Пухлини збирали у мишей, промивали у PBS з видаленням зайвих тканин (тобто кровоносних судин, жиру та фасцій). У кожну лунку стерильного 6-лункового планшету (Corning) поміщали пухлину у 3 мл середовища для дисоціації (набір для дисоціації пухлин мишей, Miltenyi). Пухлини утримували на місці стерильними щипцями та пінцетом та нарізали скальпелем до одержання невеликих шматків пухлини розміром ~1 мм³. Потім шматочки

пухлини переносили у пробірки gentleMACS C (Miltenyi) та поміщали на лід до розщеплення. Після того, як усі пухлини були нарізані, пробірки C переносили у пристрій для дисоціації з нагрівачем gentleMACS Octo (Miltenyi). Для розщеплення пухлини була вибрана програма дисоціації (37_c_m_TDK_1). Після завершення програми пробірки C центрифугували при 300 x g. Зразки повторно суспендували та додавали на клітинне сито (Corning), розташоване над центрифужною пробіркою на 50 мл (Corning). Клітини промивали через клітинне сито за допомогою 10 мл промивного буферу (10 % FBS, Gibco; 40 mM EDTA, Boston BioProducts; PBS без кальцію та магнію, GE Healthcare) для одержання суспензій окремих клітин. Потім пробірки центрифугували при 300 g впродовж 5 хвилин. Супернатанти видаляли, клітини підраховували та доводили до 1×10^6 на пробірку у буфері для фарбування (BD Biosciences).

Оцінка 3М на пухлині

1×10^6 клітин пухлини повторно суспендували у центрифужних пробірках на 15 мл (Corning) з 200 мкл буферу для фарбування (BD Biosciences) та 1 мкг/мл Mouse Fc Block (зафарбований щурячий проти мишачого CD16/CD32, BD Biosciences). Пробірки інкубували впродовж 15 хвилин у темноті при 4 °C. У кожному пробірці додавали коктейль з антитіл (таблиця 9) та додатково інкубували впродовж 30 хвилин у темноті при 4 °C. Додавали 2 мл льодяного PBS та центрифугували пробірки при 300xg впродовж 5 хвилин. Стадію промивки проводили двічі. Після видалення супернатантів від останньої промивки клітинні осадки повторно суспендували у 200 мкл робочого розчину для фіксації /пермеабілізації (Thermo Fisher Scientific) впродовж 10 хвилин при кімнатній температурі у темноті. Пробірки центрифугували при 300xg впродовж 5 хвилин та видаляли супернатанти. Клітини повторно суспендували у 150 мкл буферу для фарбування та отримували дані на LSRFortessa X-20 (BD Biosciences).

Таблиця 9

Реагенти для проточної цитометрії для визначення 3М

Маркери	Флуорохром	Клон	№ за каталогом	Ізотип	Постачальник
Mouse BD Fc Block		2.4G2	553141	Щуряче IgG2b, к	BD
CD45	BUV661	30-F11	565079	Щуряче IgG2b, к	BD
CD3	BUV395	145-2C11	563565	IgG1 хом'яка, к	BD
CD11b	BV605	M1/70	101257	Щуряче IgG2b, к	Biolegend
PD-L1 людини	PE-ціанін7	MIH1	25-5983-42	Мишаче IgG1, к	Thermo Fisher
Фіксований барвник на життєздатність	eFluor-506 (BV510)	Н/Д	65-0866-14	Н/Д	Thermo Fisher

Аналіз концентрації сполуки 139 у плазмі

Паралельно з оцінкою 3М на пухлинних клітинах у раніше визначених часових точках збирали 100 мкл цільної крові у пробірки K₂EDTA з ліловими кришками (BD Biosciences), перемішували шляхом перевертання та піддавали центрифугуванню. Плазму переносили у помічені мікроцентрифужні пробірки та зберігали при -80 °C до аналізу.

До аліквоти 10 мкл кожного зразку плазми, за виключенням холостих матриць, додавали 60 мкл 100 нг/мл карбутаміду у ацетонітрилі (ACN). У зразки холостих матриць додавали тільки 60 мкл ацетонітрилу. Осаджені білки видаляли центрифугуванням та 50 мкл супернатанту переносили у чистий 96-лунковий планшет (Thermo Fisher Scientific). До кожного зразку додавали аліквоту 50 мкл води. Аліквоту 5 мкл вводили у систему PX/MC/MC Sciex API-5500.

Аналіз даних

Розрахунок 3М для сполуки 139 на пухлині

3М для сполуки 139 або дурвалумабу, антитіла α -PD-L1, градували з використанням мишей з пухлиною, що отримували або наповнювач, або антитіло ізотипового контролю, використовуючи наступне рівняння:

$$3M = \frac{(\text{середня MFI для контрольної групи} - \text{середня MFI для зразку}) * 100}{(\text{середня MFI для контрольної групи})}$$

де:

3M являє собою зайнятість мішені (тобто % зайнятого PD-L1);

Середня MFI зразку являє собою середню інтенсивність флуоресценції, усереднену для пухлин, оброблених або сполукою 139, або дурвалумабом, антитілом α -PD-L1 (n = 3); та

Середня MFI для контрольної групи являє собою середню інтенсивність флуоресценції, усереднену для пухлин, оброблених або наповнювачем, або антитілом ізотипового контролю (n = 3).

Розрахунок TGI для сполуки 139 на моделі пухлини MC38, що експресує PD-L1 людини

TGI для груп, що отримували сполуку 139 або антитіло дурвалумаб α -PD-L1, градували з використанням об'ємів пухлин, отриманих для груп, що отримували наповнювач або контрольне антитіло, на 15 день після введення дози, використовуючи наступне рівняння:

$$TGI = \frac{(\text{середн. об'єм пухлини для контр. групи} - \text{середн. об'єм пухлини для зразку}) * 100}{(\text{середній об'єм пухлини для контрольної групи})}$$

де:

TGI являє собою % інгібування росту пухлини;

Середній об'єм пухлини для контрольної групи являє собою середній об'єм пухлини, усереднений для груп, що отримували наповнювач або антитіло ізотипового контролю (n = 12); та

Середній об'єм пухлини для зразку являє собою середній об'єм пухлини, усереднений для груп, що отримували сполуку 139 або дурвалумаб α -PD-L1 (n = 12).

Результати

Цей приклад продемонстрував, що сполука 139 може блокувати взаємодію між PD-1 миші та PD-L1 людини у функціональному біохімічному аналізі зв'язування з ефективністю < 0,75 нМ (таблиця 10). Таким чином, для демонстрації активності сполуки 139 in vivo була використана модель колоректальної пухлини MC38, що експресує PD-L1 людини.

Таблиця 10

Активність сполуки 139 та дурвалумабу проти взаємодії PD-1 миші/PD-L1 людини

	Блокада зв'язування PD-1 та PD-L1 (IC ₅₀)		
	Людина (нМ)	Миша (мкМ)	PD-1 миші/ PD-L1 людини (нМ)
Сполука 139	< 0,15 ^a	61	< 0,75 ^a
антитіло α -PD-L1 дурвалумаб	< 0,15 ^a	> 1	< 0,75 ^a

^a Значення округлені до теоретичної нижньої границі аналізу.

Взаємозв'язок між ФК, зайнятістю мішені та протипухлинною активністю

Метою цього дослідження було оцінити взаємозв'язок між ФК та 3M сполуки 139, а також змінами маси тіла та об'єму пухлини. Пухлинні клітини MC38 PD-L1 людини імплантували п/к у правий бік самкам мишей C57BL/6. Як тільки пухлини досягли середнього об'єму приблизно 50 мм³, мишей випадковим чином розподіляли на групи та здійснювали введення шляхом в/ч ін'єкції.

Концентрацію сполуки 139 у плазмі визначали через 1, 6 та 24 години після введення дози на 6 день, коли розмір пухлин складав ~ 250 мм³ (таблиця 12). Паралельно з цим у тих же часових точках вимірювали та оцінювали за допомогою проточної цитометрії 3M, виміряне як зниження MFI PD-L1 та нормоване або до наповнювача, або до ізотипового контролю. При 10, 25 та 50 мг/кг сполуки 139 або 10 мг/кг дурвалумабу, антитіла α -PD-L1, спостерігалась більше ніж 90% 3M протягом 24 год. після введення дози (таблиця 13). Для дози 10 мг/кг (фіг. 4A), коли концентрація сполуки 139 у плазмі впала нижче значення EC₉₀ цільної крові, зберігалось більше 90 % 3M (фіг. 4B).

Коли спостерігалось більше 90% 3M, було отримане співставне TGI від 31,8 % до 37,9 % при 10, 25 та 50 мг/кг сполуки 139 (таблиці 13 та 14), що було схоже з TGI 37,3 %, отриманим з

антитілом α -PD-L1 у дозі 10 мг/кг два рази на тиждень (фіг. 5). Сполука 139 добре переносилася у всіх дозах протягом всього дослідження без впливу на масу тіла.

Таблиця 11

Експериментальні групи для визначення ФК та ЗМ зі сполукою 139

Досліджувані зразки	Графік	Часові точки після введення останньої дози на 6 день (N ^d)		
		1 год.	6 год.	24 год.
Людський ізотип IgG1	BIW ^a (дні 1, 4, 6)	3	3	3
Наповнювач	BID ^b * 6 (дні 1-6)	3	3	3
50 мг/кг (сполука 139)	QD ^c * 6 (дні 1-6)	3	3	3
25 мг/кг (сполука 139)	BID * 6 (дні 1-6)	3	3	3
10 мг/кг (сполука 139)	QD * 6 (дні 1-6)	3	3	3
1 мг/кг (сполука 139)	QD * 6 (дні 1-6)	3	3	3
антитіло α -PD-L1 (дурвалумаб)	BIW (дні 1, 4, 6)	3	3	3

^a BIW - двічі на тиждень.

^b BID - двічі на добу.

^c QD - раз на добу.

^d N - кількість тварин.

Таблиця 12

ФК параметри сполуки 139 на 6 день (середнє $\pm$ SD (середньоквадратичне відхилення))^a

	1 мг/кг QD	10 мг/кг QD	25 мг/кг BID	50 мг/кг QD	α -PDL1
AUC _{0-24/0-12 год.} (мкМ•год.) ^b	4,9 $\pm$ 1,3	18,6 $\pm$ 2,7	47,1 $\pm$ 9,0	152 $\pm$ 51	НВ ^c
C _{max} (мкМ)	0,41 $\pm$ 0,05	3,2 $\pm$ 0,5	7,3 $\pm$ 1,0	15,9 $\pm$ 2,4	16,8 $\pm$ 5,9
T _{max} (год.)	2,7 $\pm$ 2,9	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	1,0 $\pm$ 0,0	НВ

^a n=3 тварин на часову точку.

^b AUC була оцінена на основі методу вибіркового взяття зразків.

^c НВ - не визначено.

5

Таблиця 13

ЗМ сполуки 139 на 6 день (середнє значення $\pm$ стандартне відхилення)^a

Час (години)	1 мг/кг QD	10 мг/кг QD	25 мг/кг BID	50 мг/кг QD	α -PDL1
1	67,8 $\pm$ 2,9	94,7 $\pm$ 1,6	98,4 $\pm$ 0,4	98,8 $\pm$ 0,2	99,6 $\pm$ 0,5
6	43,2 $\pm$ 4,6	89,6 $\pm$ 0,9	96,6 $\pm$ 0,3	98,1 $\pm$ 0,3	99,9 $\pm$ 0,1
24	70,4 $\pm$ 3,2	93,9 $\pm$ 2,1	99,3 $\pm$ 0,0	99,4 $\pm$ 0,2	99,9 $\pm$ 0,3

^a n=3 тварин на часову точку.

Таблиця 14

Об'єми пухлини (TV) та процент інгібування росту пухлини (TGI)

	Наповнювач	50 мг/кг QD	25 мг/кг BID	10 мг/кг QD	1 мг/кг QD	10 мг/кг антитіла ізотипового контролю (hlgG1) BIW * 3	10 мг/кг дурвалумабу (антитіло α-PD-L1) BIW * 3
TV (мм ³ ±SEM ^b)	1842,2±167,1	1143,7±132,7	1169,2±109,6	1255,7±104,8	1546,3±137,0	1549,5±132,7	
% TGI (середнє±SEM)		37,9±5,4	36,5±5,9	31,8±5,2	16,1±6,3		37,3±7,9
P-значення ^c		0,001	0,001	0,003	0,128		0,004

^a % TGI для сполуки 139 (нормований до наповнювача) та mAb α-PD-L1 (нормований до ізотипу) на 15 день, останній день, у який обидві контрольні групи (наповнювача та ізотипу) приймали участь у дослідженні.

^b Середньоквадратичне відхилення середнього.

^c Усі дані були проаналізовані за допомогою SPSS (Statistical Product and Service Solutions) версії 18.0 (IBM, Армонк, Нью-Йорк, США) та були двосторонніми. Величина $p < 0,05$ вважалася статистично значимою. Групи, що отримували сполуку 139, порівнювали з наповнювачем. Групу, що отримувала дурвалумаб, порівнювали з ізотипом.

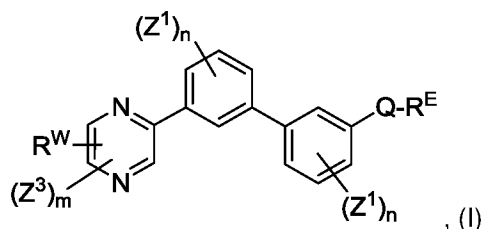
Висновок

- Активність сполуки 139 *in vivo* була оцінена на моделі колоректальної пухлини MC38, що експресує PD-L1 людини, у мишей. Внутрішньочеревинне введення 10 (QD), 25 (BID) та 50 мг/кг (QD) сполуки 139 показало більше 90 % ЗМ на пухлинах впродовж щонайменше 24 годин після введення дози та привело до протипухлинної активності, співставної з антитілом до PD-L1.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



де:

- кожен n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 кожен Z^1 незалежно являє собою галоген, $-OR^a$, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^aR^b$, $-N_3$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{1-6}$ галогеналкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{2-6}$ алкініл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-O-C_{1-6}$ галогеналкіл, $-C_{3-8}$ циклоалкіл або $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкіл;
 де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна та циклоалкільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, $-N_3$, $-OR^a$, галогену та ціано;
 Q являє собою C_{6-20} арил, гетероарил або гетероцикліл, де арильна, гетероарильна та гетероциклільна групи необов'язково заміщені 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, оксо, $-OR^a$, $-SR^a$, N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-O-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, C_{6-20} арилу, гетероарилу, гетероциклілу та R^N ;
 де алкільна, алкенільна, алкінільна, C_{3-8} циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна групи необов'язково заміщені 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогену, ціано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкіл CN , $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ та $-C_{3-8}$ циклоалкілу; та де гетероарильна або гетероциклільна група може

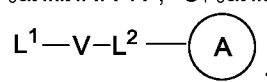
бути окислена по атому азоту з утворенням N-оксиду або окислена по атому сірки з утворенням сульфоксиду або сульфону;

m дорівнює 0, 1 або 2;

кожен Z^3 незалежно являє собою галоген, оксо, $-OR^a$, SR^a , N_3 , NO_2 , $-CN$, $-NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^a$, $-NR^aC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aC(O)NR^1R^2$, $-O-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, $-C_{2-6}$ алкініл, $-O-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{3-8}$ циклоалкіл, $-C_{1-6}$ алкіл C_{3-8} циклоалкіл, C_{6-20} арил, гетероарил, гетероцикліл та R^N ;

де алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна групи необов'язково заміщені 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогену, ціано, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкілCN, $-C(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-S(O)_2R^a$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$ та $-C_{3-8}$ циклоалкіл;

кожен R^N незалежно являє собою $-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^1R^2$, $-O-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^1$, $-S-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OR^a або



де L^1 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $S(O)$ або $S(O)_2$;

V незалежно вибраний з групи, що складається зі зв'язку, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу та C_{2-6} алкінілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна групи необов'язково незалежно заміщені $-OR^a$, галогеном, ціано, NR^aR^b та $-C_{3-8}$ циклоалкілом;

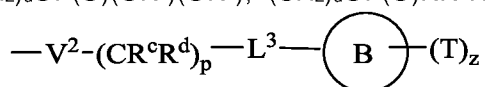
L^2 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $S(O)$ або $S(O)_2$;

кільце A незалежно являє собою C_{3-8} циклоалкіл, C_{6-20} арил, гетероарил або гетероцикліл;

де циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна групи необов'язково заміщені 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-NO_2$, N_3 , $-OR^a$, галогену, ціано, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-O-C_{1-6}$ галогеналкілу, NR^aR^b , $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-O-C_{1-6}$ алкілCN, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^a$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)OR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, C_{3-8} циклоалкілу та C_{1-6} алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна групи необов'язково незалежно заміщені $-OR^a$, галогеном, ціано, NR^aR^b та $-C_{3-8}$ циклоалкілом;

кожен з R^E та R^W незалежно являє собою $-NR^1R^2$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-O-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл OC_{1-6} алкіл NR^1R^2 , $-NR^a-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C_{1-6}$ алкіл $N^+R^1R^2R^3$, $-S-C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-C(O)NR^1R^2$, $-S(O)_2R^a$, $-(CH_2)_uS(O)_2NR^1R^2$, $-(CH_2)_uNR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aC_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-NR^aS(O)_2C_{1-6}$ алкіл NR^1R^2 , $-(CH_2)_uC(O)NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$, $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$, $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$, $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$, $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$, $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$, $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ або



де:

V^2 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)NR^a$, $NR^aC(O)$, $S(O)_2NR^1$ або $NR^aS(O)_2$;

L^3 незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a , S, $S(O)$, $S(O)_2$, $C(O)NR^a$, $NR^aC(O)$, $S(O)_2NR^1$ або $NR^aS(O)_2$;

кільце B являє собою C_{3-8} циклоалкіл, C_{6-20} арил, гетероарил або гетероцикліл;

T незалежно являє собою H, $-OR^a$, $(CH_2)_qNR^1R^2$, $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ або $(CH_2)_qC(O)R^e$;

p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

u дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

z дорівнює 0, 1, 2 або 3; та

де алкільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна групи у R^E та R^W необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з NR^aR^b , галогену, ціано, оксо, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C_{1-6}$ алкілOH, $-C_{3-8}$ циклоалкілу та $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу;

за умови, що щонайменше один з V^2 , L^3 , кільця B та T містить атом азоту;

кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-8}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, C_{6-20} арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіл $-C_{6-20}$ арилу, $-C_{1-6}$

- 6алкілгетероарилу, -C₁₋₆алкілгетероциклілу, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a, -C₂₋₆алкенілC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a та C₁₋₆алкілC₃₋₈циклоалкілу;
- де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -
- 5 OR^a, -CN, -NO₂, галогену, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкілOR^a, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₆галогеналкілу, C₃₋₈циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)R^b, -C₁₋₆алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂OR^a, -C₁₋₆алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкілS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)NR^b, -C₁₋₆алкілC(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b та -C₁₋₆алкілNR^aC(O)R^b;
- 10 кожен R² незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₂₋₆алкенілу, -C₂₋₆алкінілу, -C₃₋₆циклоалкілу, C₆₋₂₀арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₆алкіл-C₆₋₂₀арилу, -C₁₋₆алкілгетероарилу, -C₁₋₆алкілгетероциклілу, -C₂₋₆алкіл-OR^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a та -C₂₋₆алкенілC(O)OR^a;
- 15 де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -
- OR^a, -CN, галогену, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкілOR^a, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₆галогеналкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, C₁₋₆алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкілS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b та -NR^aC(O)R^b;
- 20 або R¹ та R² об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, -C₂₋₆алкенілу, -C₂₋₆алкінілу, C₆₋₂₀арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -OR^a, -CN, галогену, -C(O)OR^a, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₆алкілOR^a, -C₁₋₆галогеналкілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, C₁₋₆алкілC(O)R^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -C₁₋₆алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -C₁₋₆алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b та C₁₋₆алкілS(O)₂NR^aR^b;
- кожен R³ незалежно являє собою H, -C₁₋₆алкіл, -C₂₋₆алкеніл, -C₃₋₆циклоалкіл, C₆₋₂₀арил, гетероарил, гетероцикліл, -C₁₋₆алкіл-C₆₋₂₀арил, -C₁₋₆алкілгетероарил, -C₁₋₆алкілгетероцикліл, -C₂₋₆алкіл-OR^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a або -C₂₋₆алкенілC(O)OR^a;
- кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆галогеналкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, C₆₋₂₀арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіл-C₆₋₂₀арилу, -C₁₋₆алкілгетероарилу та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;
- 35 кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆галогеналкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, C₆₋₂₀арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіл-C₆₋₂₀арилу, -C₁₋₆алкілгетероарилу та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;
- або R^a та R^b можуть об'єднуватися з утворенням кільця, що складається з 3-8 атомів кільця, що являють собою C, N, O або S; де зазначене кільце необов'язково заміщене 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^f, -CN, галогену, -C₁₋₆алкілOR^f, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₆галогеналкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^f, -C₁₋₆алкілC(O)R^f, -C(O)OR^f, -C₁₋₆алкілC(O)OR^f, -NR^fR^g, -C₁₋₆алкілNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, C₁₋₆алкілC(O)NR^fR^g, -S(O)₂R^f, -C₁₋₆алкілS(O)₂R^f, -S(O)₂NR^fR^g, -C₁₋₆алкілS(O)₂NR^fR^g, -C(O)NR^fS(O)₂R^g та -NR^fC(O)R^g;
- 40 кожен R^c незалежно вибраний з групи, що складається з H, OH, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, C₆₋₂₀арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіл-C₆₋₂₀арилу, -C₁₋₆алкілгетероарилу та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;
- кожен R^d незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, C₆₋₂₀арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіл-C₆₋₂₀арилу, -C₁₋₆алкілгетероарилу та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;
- 50 кожен R^e незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -O-C₁₋₆алкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, C₆₋₂₀арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -O-C₃₋₈циклоалкілу, -O-C₆₋₂₀арилу, -O-гетероарилу, -O-гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіл-C₆₋₂₀арилу, -C₁₋₆алкілгетероарилу, -NR^fR^g, -C₁₋₆алкілNR^fR^g, -C(O)NR^fR^g, -C₁₋₆алкілC(O)NR^fR^g, -NHS(O)₂R^f, -C₁₋₆алкілS(O)₂R^f та -C₁₋₆алкілS(O)₂NR^fR^g;
- 55 кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, C₆₋₂₀арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіл-C₆₋₂₀арилу, -C₁₋₆алкілгетероарилу та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;

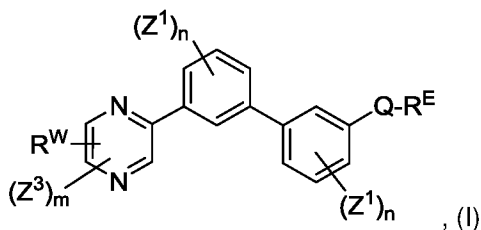
кожен R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₃₋₈циклоалкілу, C₆₋₂₀арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₆алкіл-C₆₋₂₀арилу, -C₁₋₆алкілгетероарилу та -C₁₋₆алкілгетероциклілу;

де кожен гетероциклілу має від 2 до 20 атомів вуглецю у кільці та від 1 до 5 гетероатомів у кільці, незалежно вибраних з азоту, сірки або кисню; і

кожен гетероарил має від 1 до 20 атомів вуглецю у кільці та від 1 до 5 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, сірки або кисню;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука формули (I):



де:

кожен n незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен Z¹ незалежно являє собою галоген, -OR^a, -NO₂, -CN, -NR^aR^b, -N₃, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆алкіл, -C₁₋₆галогеналкіл, -C₂₋₆алкеніл, -C₂₋₆алкініл, -O-C₁₋₆алкіл, -O-C₁₋₆галогеналкіл, моноциклічний -C₃₋₈циклоалкіл або моноциклічний -C₁₋₆алкілC₃₋₈циклоалкіл;

де кожна алкільна, алкенільна, алкінільна та циклоалкільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -NO₂, -N₃, -OR^a, галогену та ціано;

Q являє собою моноциклічну C₆₋₁₂арильну, моноциклічну гетероарильну або моноциклічну гетероциклільную групу, необов'язково заміщену 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з галогену, оксо, -OR^a, N₃, NO₂, -CN, -NR¹R², -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR¹R², -OC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкілу, -C₂₋₆алкенілу, -C₂₋₆алкінілу, -O-C₁₋₆алкілу, моноциклічного -C₃₋₈циклоалкілу, моноциклічного -C₁₋₆алкілC₃₋₈циклоалкілу, моноциклічного C₆₋₁₂арилу та R^N;

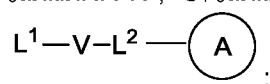
де алкільна, алкенільна, алкінільна, моноциклічна C₃₋₈циклоалкільна або моноциклічна арильна групи необов'язково заміщені 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -NO₂, N₃, -OR^a, галогену, ціано, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆алкілCN, -C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b та моноциклічного -C₃₋₈циклоалкілу; та де моноциклічна гетероарильна або моноциклічна гетероциклільна група може бути окислена по атому азоту з утворенням N-оксиду або окислена по атому сірки з утворенням сульфоксиду або сульфону;

m дорівнює 0, 1 або 2;

кожен Z³ незалежно являє собою галоген, оксо, -OR^a, N₃, NO₂, -CN, -NR¹R², -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^a, -NR^aC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)OR^a, -NR^aC(O)NR¹R², -OC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкіл, -C₂₋₆алкеніл, -C₂₋₆алкініл, -O-C₁₋₆алкіл, моноциклічний -C₃₋₈циклоалкіл, моноциклічний -C₁₋₆алкілC₃₋₈циклоалкіл, моноциклічний C₆₋₁₂арил та R^N;

де алкільна, алкенільна, алкінільна, моноциклічна C₃₋₈циклоалкільна або моноциклічна арильна групи необов'язково заміщені 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, -NO₂, N₃, -OR^a, галогену, ціано, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -O-C₁₋₆алкілCN, -C(O)NR^aR^b, NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -NR^aS(O)₂R^b, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b та моноциклічного -C₃₋₈циклоалкілу;

кожен R^N незалежно являє собою -C₁₋₆алкілNR¹R², -O-C₁₋₆алкілNR¹R², -C₁₋₆алкілOC₁₋₆алкілNR¹R², -NR^a-C₁₋₆алкілNR¹R², -C₁₋₆алкілC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆алкілC(O)NR¹R², -O-C₁₋₆алкілC(O)OR¹, -S-C₁₋₆алкілNR¹R², -C₁₋₆алкілOR^a або



де L¹ незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a, S, S(O) або S(O)₂;

V незалежно вибраний з групи, що складається зі зв'язку, C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу та C₂₋₆алкінілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна групи необов'язково незалежно заміщені -OR^a, галогеном, ціано, NR^aR^b та моноциклічним -C₃₋₈циклоалкілом;

L² незалежно являє собою зв'язок, O, NR^a, S, S(O) або S(O)₂;

кільце А незалежно являє собою моноциклічний С₃₋₈циклоалкіл, моноциклічний С₆₋₁₂арил, моноциклічний гетероарил або моноциклічний гетероцикліл;

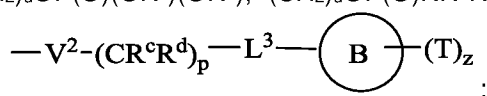
де моноциклічна циклоалкільна, моноциклічна арильна, моноциклічна гетероарильна або моноциклічна гетероциклільна групи необов'язково заміщені 1-4 групами, незалежно вибраними

з групи, що складається з оксо, -NO₂, N₃, -OR^a, галогену, ціано, -С₁₋₆алкілу, -С₁₋₆галогеналкілу, -С₂₋₆алкенілу, -С₂₋₆алкінілу, -О-С₁₋₆галогеналкілу, NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -О-С₁₋₆алкілCN, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^a, -NR^aC(O)OR^a, -C(O)N(R^a)OR^b, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, моноциклічного С₃₋₈циклоалкілу та моноциклічного С₁₋₆алкілС₃₋₈циклоалкілу;

де алкільна, алкенільна або алкінільна групи необов'язково незалежно заміщені -OR^a, галогеном, ціано, NR^aR^b та моноциклічним -С₃₋₈циклоалкілом;

кожен з R^E та R^W незалежно являє собою -NR¹R², -С₁₋₆алкілNR¹R², -О-С₁₋₆алкілNR¹R², -С₁₋₆алкілOC₁₋₆алкілNR¹R², -NR^a-С₁₋₆алкілNR¹R², -С₁₋₆алкілN⁺R¹R²R³, -S-С₁₋₆алкілNR¹R², -C(O)NR¹R², -S(O)₂R^a, -(CH₂)_uS(O)₂NR¹R², -(CH₂)_uNR^aS(O)₂NR^aR^b, -S(O)₂NR^aС₁₋₆алкілNR¹R², -NR^aS(O)₂С₁₋₆алкілNR¹R², -(CH₂)_uC(O)NR^aS(O)₂NR^aR^b, -(CH₂)_uN⁺R¹R²O⁻, -(CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d, -(CH₂)_uP⁺R^cR^dO⁻, -

(CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d], -(CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c)₂, -(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d), -(CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a) або



де:

V² незалежно являє собою зв'язок, О, NR^a, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹ або NR^aS(O)₂;

L³ незалежно являє собою зв'язок, О, NR^a, S, S(O), S(O)₂, C(O)NR^a, NR^aC(O), S(O)₂NR¹ або NR^aS(O)₂;

кільце В незалежно являє собою моноциклічний С₃₋₈циклоалкіл, моноциклічний С₆₋₁₂арил, моноциклічний гетероарил, моноциклічний гетероцикліл або спіроциклічний гетероцикліл;

Т незалежно являє собою Н, -OR^a, (CH₂)_qNR¹R², (CH₂)_qNR^aC(O)R^e або (CH₂)_qC(O)R^e;

р незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

q незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

u дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

z дорівнює 0, 1, 2 або 3; та

де алкіл, моноциклічний циклоалкіл, моноциклічний арил, моноциклічний гетероарил, моноциклічний гетероцикліл або спіроциклічний гетероцикліл необов'язково заміщені 1-3 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з NR^aR^b, галогену, ціано, оксо, -OR^a, -С₁₋₆алкілу, -С₁₋₆галогеналкілу, -С₁₋₆ціаноалкілу, -С₁₋₆алкілNR^aR^b, -С₁₋₆алкілОН,

моноциклічного -С₃₋₈циклоалкілу та моноциклічного -С₁₋₃алкілС₃₋₈циклоалкілу;

за умови, що щонайменше один з V², L³, кільця В та Т містить атом азоту;

кожен R¹ незалежно вибраний з групи, що складається з Н, -С₁₋₈алкілу, -С₂₋₆алкенілу, -С₂₋₆алкінілу, моноциклічного -С₃₋₆циклоалкілу, моноциклічного С₆₋₁₂арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного -С₁₋₆алкіл-С₆₋₁₂арилу,

моноциклічного -С₁₋₆алкілгетероарилу, моноциклічного -С₁₋₆алкілгетероциклілу, -С₁₋₆алкілC(O)OR^a, -С₂₋₆алкенілC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a та моноциклічного С₁₋₆алкілС₃₋₈циклоалкілу;

де кожна алкільна, алкенільна, моноциклічна циклоалкільна, моноциклічна арильна, моноциклічна гетероарильна або моноциклічна гетероциклільна група необов'язково заміщена

1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, галогену, С₁₋₆алкілу, -С₁₋₆алкілOR^a, -С₁₋₆ціаноалкілу, -С₁₋₆галогеналкілу, моноциклічного С₃₋₈циклоалкілу, моноциклічного -С₁₋₃алкілС₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -С₁₋₆алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -С₁₋₆алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aC(O)OR^b, -С₁₋₆алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -С₁₋₆алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -С₁₋₆алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -С₁₋₆алкілS(O)₂NR^aR^b, -

C(O)NR^aS(O)₂R^b, -С₁₋₆алкілC(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b та -С₁₋₆алкілNR^aC(O)R^b;

кожен R² незалежно вибраний з групи, що складається з Н, -С₁₋₆алкілу, -С₂₋₆алкенілу, -С₂₋₆алкінілу, моноциклічного -С₃₋₆циклоалкілу, моноциклічного С₆₋₁₂арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного -С₁₋₆алкіл-С₆₋₁₂арилу, моноциклічного -С₁₋₆алкілгетероарилу, моноциклічного -С₁₋₆алкілгетероциклілу, -С₂₋₆алкіл-OR^a, -

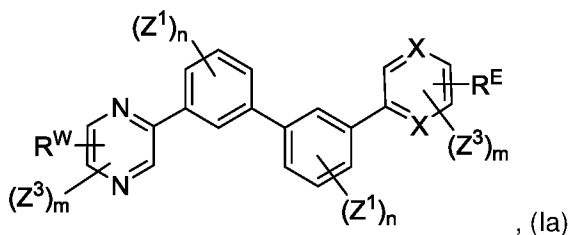
С₁₋₆алкілC(O)OR^a та -С₂₋₆алкенілC(O)OR^a;

де кожна алкільна, алкенільна, моноциклічна циклоалкільна, моноциклічна арильна, моноциклічна гетероарильна або моноциклічна гетероциклільна група необов'язково заміщена

1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, галогену, С₁₋₆алкілу, -

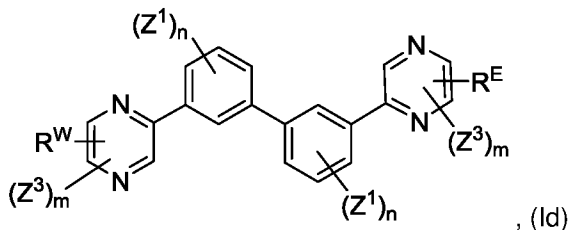
- C_{1-6} алкілOR^a, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу, моноциклічного $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкіл $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ та $-NR^aC(O)R^b$;
- 5 або R¹ та R², коли вони зв'язані з одним і тим же атомом, можуть об'єднуватися з атомом, до якого вони приєднані, з утворенням моноциклічної гетероциклічної групи, що необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо-, $-C_{1-6}$ алкілу, моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, моноциклічного $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкіл $C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^aR^b , $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$ та C_{1-6} алкіл $S(O)_2NR^aR^b$;
- 10 кожен R³ незалежно являє собою H, $-C_{1-6}$ алкіл, $-C_{2-6}$ алкеніл, моноциклічний $-C_{3-6}$ циклоалкіл, моноциклічний C_{6-12} арил, моноциклічний гетероарил, моноциклічний гетероцикліл, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-12} арил, моноциклічний $-C_{1-6}$ алкілгетероарил, моноциклічний $-C_{1-6}$ алкілгетероцикліл, $-C_{2-6}$ алкіл-OR^a, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^a$ або $-C_{2-6}$ алкеніл $C(O)OR^a$;
- 15 кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу, моноциклічного C_{6-12} арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-12} арилу,
- 20 моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу; кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу, моноциклічного C_{6-12} арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-12} арилу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;
- 25 або R^a та R^b, коли вони зв'язані з одним і тим же атомом, можуть об'єднуватися з утворенням моноциклічного кільця, що складається з 3-8 атомів кільця, що являють собою C, N, O або S; де зазначене кільце необов'язково заміщене 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^f$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкілOR^f, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу, моноциклічного $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)R^f$, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)OR^f$, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, C_{1-6} алкіл $C(O)NR^fR^g$, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^fR^g$, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ та $-NR^fC(O)R^g$;
- 30 кожен R^c незалежно вибраний з групи, що складається з H, OH, $-C_{1-6}$ алкілу, моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу, моноциклічного C_{6-12} арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-12} арилу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу; та кожен R^d незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу, моноциклічного C_{6-12} арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-12} арилу,
- 40 моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу; кожен R^e незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-O-C_{1-6}$ алкілу, моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу, моноциклічного C_{6-12} арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного $-OC_{3-8}$ циклоалкілу, моноциклічного $-O-C_{6-12}$ арилу, моноциклічного $-O$ -гетероарилу, моноциклічного $-O$ -гетероциклілу, моноциклічного $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-12} арилу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл NR^fR^g , $-C(O)NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкіл $C(O)NR^fR^g$, $-NHS(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2R^f$ та $-C_{1-6}$ алкіл $S(O)_2NR^fR^g$;
- 45 кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу, моноциклічного C_{6-12} арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-12} арилу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;
- 50 кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, моноциклічного $-C_{3-8}$ циклоалкілу, моноциклічного C_{6-12} арилу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного гетероциклілу, моноциклічного $-C_{1-3}$ алкіл C_{3-8} циклоалкілу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-12} арилу, моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та моноциклічного $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;
- 55 де кожен гетероцикліл має від 2 до 20 атомів вуглецю у кільці та від 1 до 5 гетероатомів у кільці, незалежно вибраних з азоту, сірки або кисню; і кожен гетероарил має від 3 до 12 атомів вуглецю у кільці та від 1 до 5 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, сірки або кисню; або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1, представлена формулою (Ia):



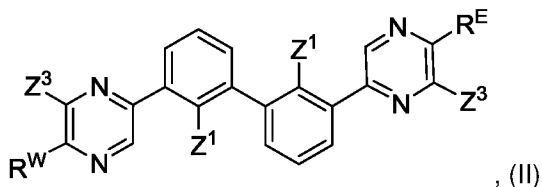
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
кожен X незалежно являє собою CH, CZ³ або N; й
кожен m незалежно дорівнює 0, 1 або 2.

4. Сполука за п. 1, представлена формулою (Id):



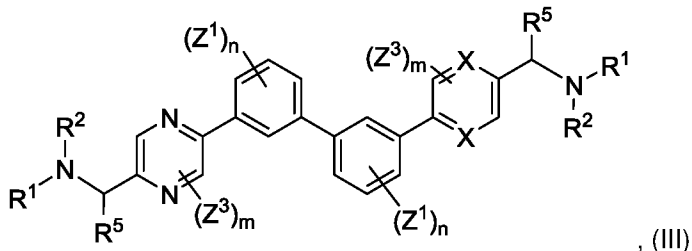
або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
кожен m незалежно дорівнює 0, 1 або 2.

5. Сполука за п. 1, представлена формулою (II):



або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука формули (III):



де:

кожен X незалежно являє собою CH, CZ³ або N;
кожен Z¹ незалежно являє собою галоген або -C₁₋₆алкіл;
кожен p незалежно дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
кожен Z³ незалежно являє собою галоген або -O-C₁₋₆алкіл;

кожен m незалежно дорівнює 0, 1 або 2;

кожен R¹ незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₈алкілу, -C₂₋₆алкенілу, -C₂₋₆алкінілу, -C₃₋₆циклоалкілу, C₆₋₂₀арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₆алкіл-C₆₋₂₀арилу, -C₁₋₆алкілгетероарилу, -C₁₋₆алкілгетероциклілу, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a, -C₂₋₆алкенілC(O)OR^a, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^a та C₁₋₆алкілC₃₋₈циклоалкілу;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, галогену, C₁₋₆алкілу, -C₁₋₆алкілOR^a, -C₁₋₆ціаноалкілу, -C₁₋₆галогеналкілу, C₃₋₈циклоалкілу, -C₁₋₃алкілC₃₋₈циклоалкілу, -C(O)R^a, -C₁₋₆алкілC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C₁₋₆алкілC(O)OR^a, -NR^aR^b, -OC(O)NR^aR^b, NR^aC(O)OR^b, -C₁₋₆алкілNR^aR^b, -C(O)NR^aR^b, -C₁₋₆алкілC(O)NR^aR^b, -S(O)₂R^a, -C₁₋₆алкілS(O)₂R^a, -S(O)₂NR^aR^b, -C₁₋₆алкілS(O)₂NR^aR^b, -C(O)NR^aS(O)₂R^b, -C₁₋₆алкілC(O)NR^aS(O)₂R^b, -NR^aC(O)R^b та -C₁₋₆алкілNR^aC(O)R^b;

кожен R² незалежно вибраний з групи, що складається з H, -C₁₋₆алкілу, -C₂₋₆алкенілу, -C₂₋₆алкінілу, -C₃₋₆циклоалкілу, C₆₋₂₀арилу, гетероарилу, гетероциклілу, -C₁₋₆алкіл-C₆₋₂₀арилу, -C₁₋

6алкілгетероарилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a та $-C_{2-6}$ алкенілC(O)OR^a;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, галогену, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкілC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂NR^aR^b, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ та $-NR^aC(O)R^b$;

або R¹ та R² об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкілC(O)R^a, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$ та C_{1-6} алкілS(O)₂NR^aR^b;

R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з NR^aR^b, галогену, ціано, $-OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкілNR^aR^b, $-C_{1-6}$ алкілOH, $-C_{3-8}$ циклоалкілу та $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу;

кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, C_{6-20} арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-20} арилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, C_{6-20} арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-20} арилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

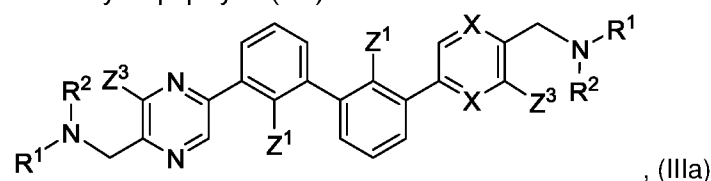
або R^a та R^b можуть об'єднуватися з утворенням кільця, що складається з 3-8 атомів кільця, що являють собою C, N, O або S; де зазначене кільце необов'язково заміщене 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^f$, -CN, галогену, $-C_{1-6}$ алкілOR^f, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^f, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^f, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкілNR^fR^g, $-C(O)NR^fR^g$, C_{1-6} алкілC(O)NR^fR^g, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂R^f, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂NR^fR^g, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ та $-NR^fC(O)R^g$;

кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, C_{6-20} арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-20} арилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, C_{6-20} арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-20} арилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

де кожен гетероциклілу має від 2 до 20 атомів вуглецю у кільці та від 1 до 5 гетероатомів у кільці, незалежно вибраних з азоту, сірки або кисню; і кожен гетероарил має від 1 до 20 атомів вуглецю у кільці та від 1 до 5 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, сірки або кисню; або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука формули (IIIa):



де:

кожен X незалежно являє собою CH, CZ³ або N;

кожен Z¹ незалежно являє собою галоген або $-C_{1-6}$ алкіл;

кожен Z³ незалежно являє собою галоген або $-O-C_{1-6}$ алкіл;

кожен R¹ незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-8}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, C_{6-20} арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-20} арилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-C_{2-6}$ алкенілC(O)OR^a, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ та C_{1-6} алкілC₃₋₈циклоалкілу;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з -OR^a, -CN, галогену, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, C_{3-8} циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-OC(O)NR^aR^b$, $NR^aC(O)OR^b$, $-C_{1-6}$ алкілNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$,

$-C_{1-6}$ алкілS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂NR^aR^b, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)NR^aS(O)₂R^b, $-NR^aC(O)R^b$ та $-C_{1-6}$ алкілNR^aC(O)R^b;

кожен R² незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-C_{3-6}$ циклоалкілу, C_{6-20} арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-20} арилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу, $-C_{2-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a та $-C_{2-6}$ алкенілC(O)OR^a;

де кожна алкільна, алкенільна, циклоалкільна, арильна, гетероарильна або гетероциклільна група необов'язково заміщена 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^a$, $-CN$, галогену, C_{1-6} алкілу, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкіл, $-C(O)R^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^a, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, C_{1-6} алкілC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂NR^aR^b, $-C(O)NR^aS(O)_2R^b$ та $-NR^aC(O)R^b$;

або R¹ та R² об'єднуються з утворенням гетероциклільної групи, що необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, незалежно вибрані з кисню, сірки та азоту, та необов'язково заміщеної 1-3 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з оксо, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{2-6}$ алкенілу, $-C_{2-6}$ алкінілу, $-OR^a$, $-C(O)OR^a$, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ алкілOR^a, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C(O)R^a$, C_{1-6} алкілC(O)R^a, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^a, $-NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілNR^aR^b, $-C(O)NR^aR^b$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)NR^aR^b, $-S(O)_2R^a$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂R^a, $-S(O)_2NR^aR^b$ та C_{1-6} алкілS(O)₂NR^aR^b;

кожен R^a незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, C_{6-20} арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-20} арилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^b незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, C_{6-20} арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-20} арилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

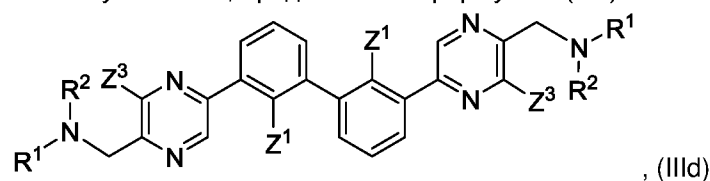
або R^a та R^b можуть об'єднуватися з утворенням кільця, що складається з 3-8 атомів кільця, що являють собою C, N, O або S; де зазначене кільце необов'язково заміщене 1-4 групами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^f$, $-CN$, галогену, $-C_{1-6}$ алкілOR^f, $-C_{1-6}$ ціаноалкілу, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C(O)R^f$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)R^f, $-C(O)OR^f$, $-C_{1-6}$ алкілC(O)OR^f, $-NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкілNR^fR^g, $-C(O)NR^fR^g$, C_{1-6} алкілC(O)NR^fR^g, $-S(O)_2R^f$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂R^f, $-S(O)_2NR^fR^g$, $-C_{1-6}$ алкілS(O)₂NR^fR^g, $-C(O)NR^fS(O)_2R^g$ та $-NR^fC(O)R^g$;

кожен R^f незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, C_{6-20} арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-20} арилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

кожен R^g незалежно вибраний з групи, що складається з H, $-C_{1-6}$ алкілу, $-C_{3-8}$ циклоалкілу, C_{6-20} арилу, гетероарилу, гетероциклілу, $-C_{1-3}$ алкілC₃₋₈циклоалкілу, $-C_{1-6}$ алкіл- C_{6-20} арилу, $-C_{1-6}$ алкілгетероарилу та $-C_{1-6}$ алкілгетероциклілу;

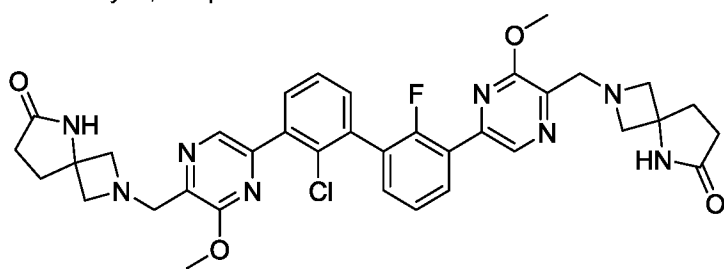
де кожен гетероциклілу має від 2 до 20 атомів вуглецю у кільці та від 1 до 5 гетероатомів у кільці, незалежно вибраних з азоту, сірки або кисню; і кожен гетероарил має від 1 до 20 атомів вуглецю у кільці та від 1 до 5 гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, сірки або кисню; або її фармацевтично прийнятна сіль.

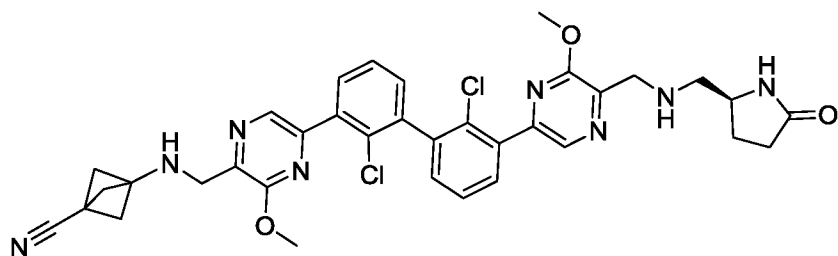
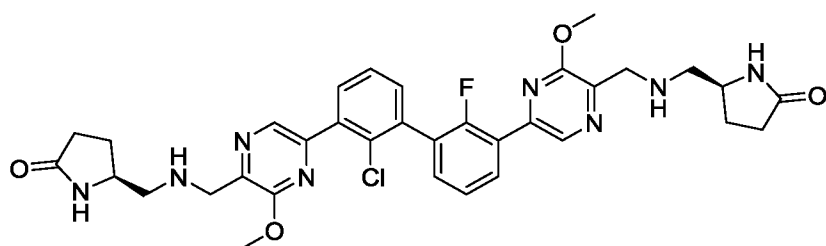
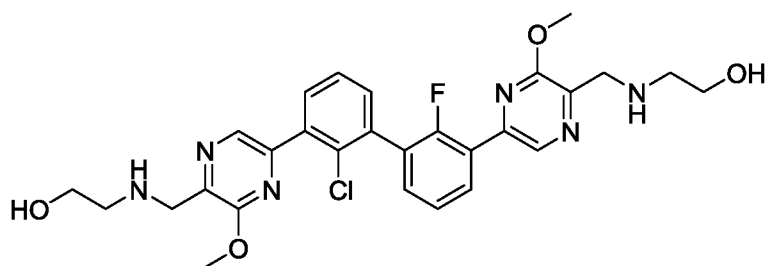
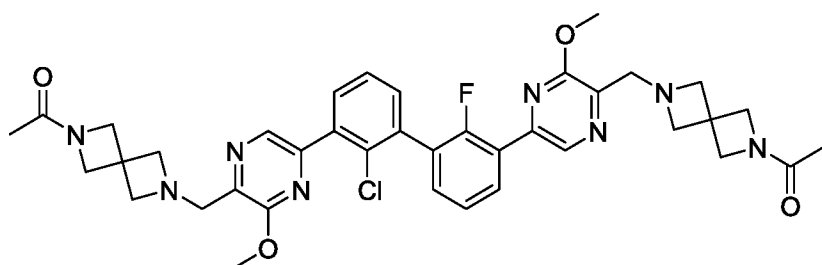
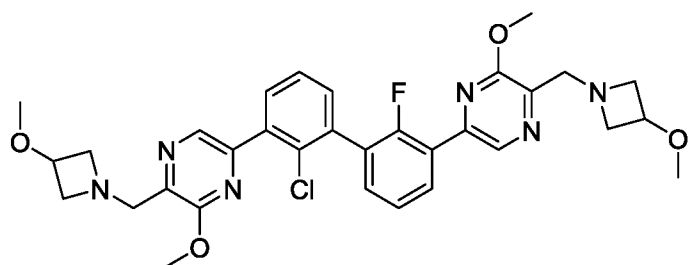
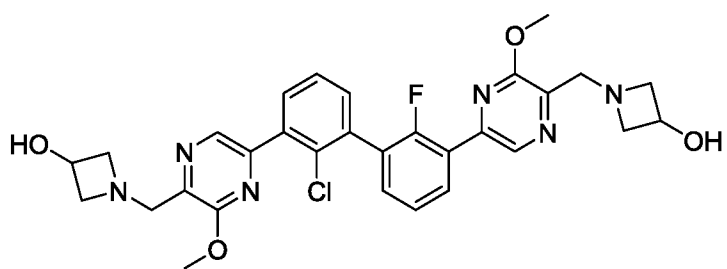
8. Сполука за п. 7, представлена формулою (IIIId):

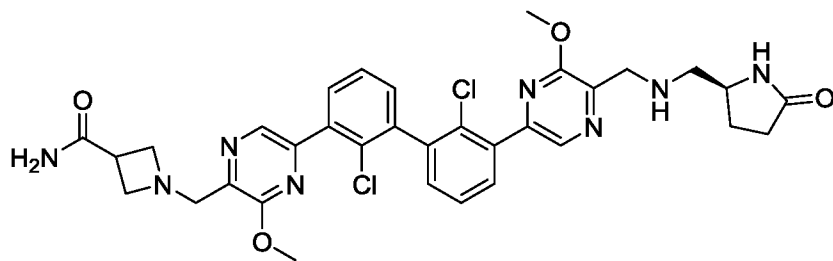
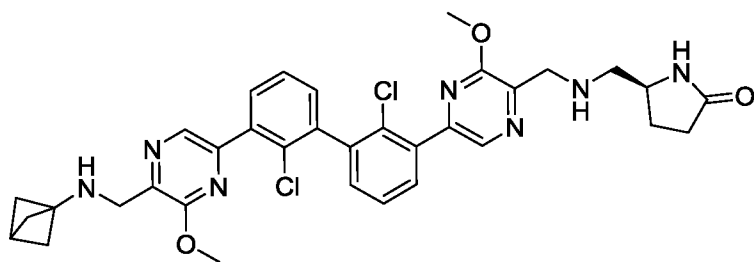
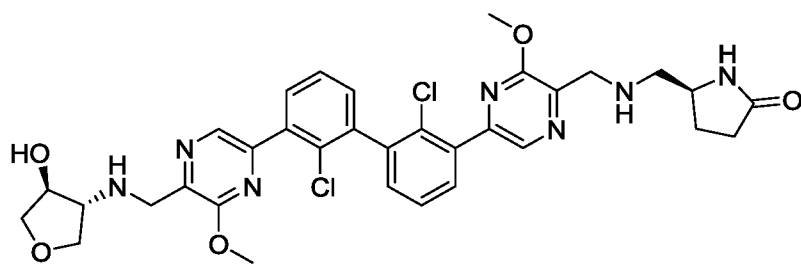
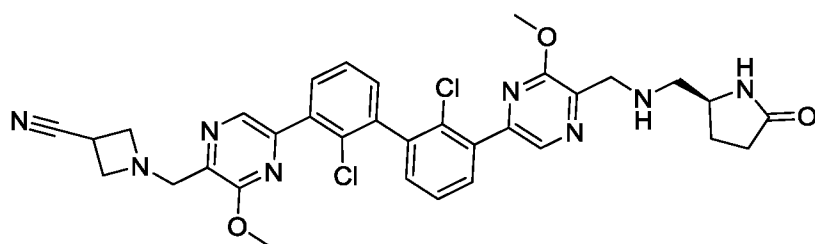
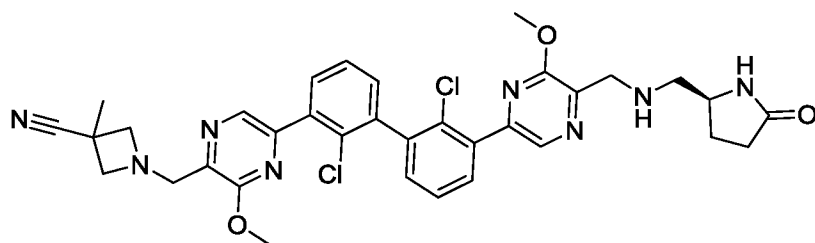
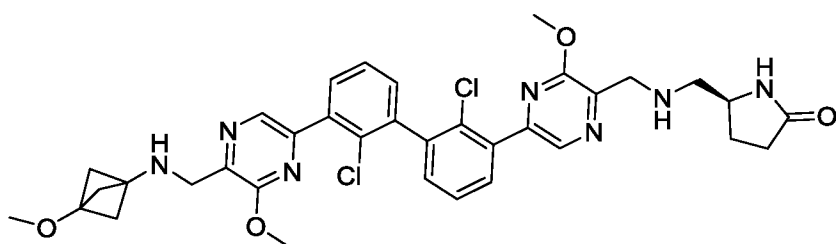


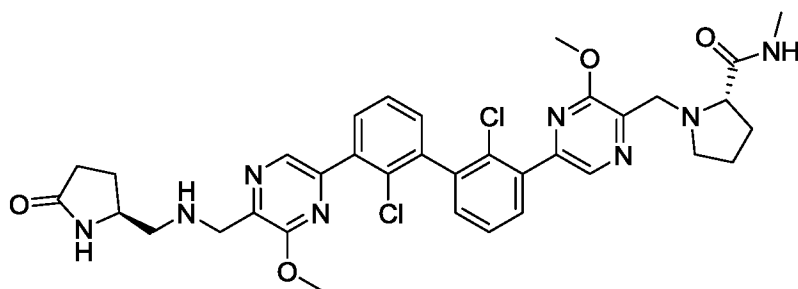
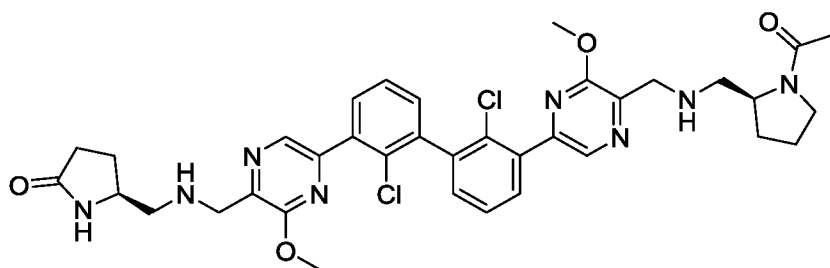
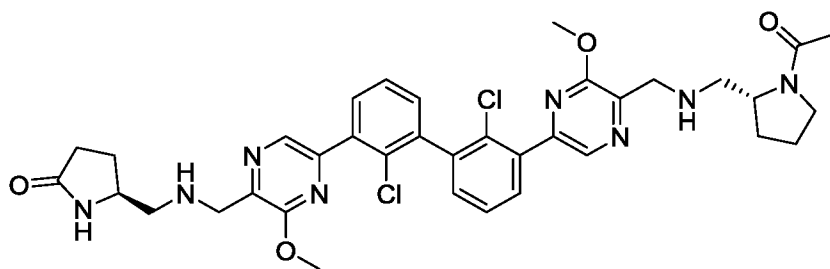
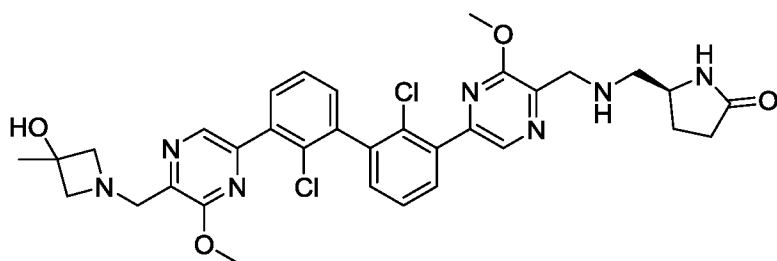
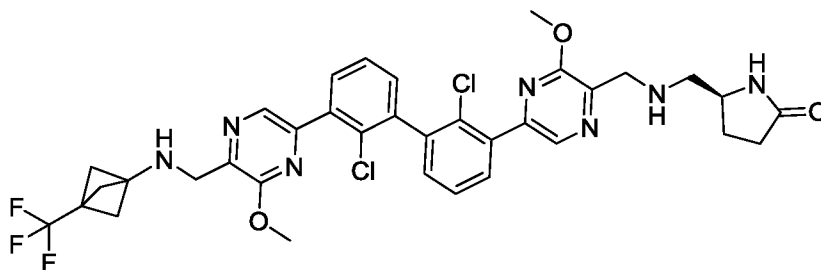
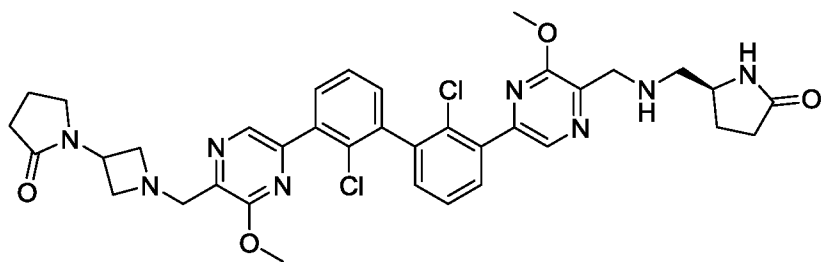
або її фармацевтично прийнятна сіль.

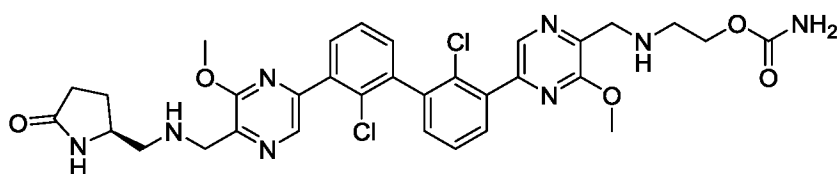
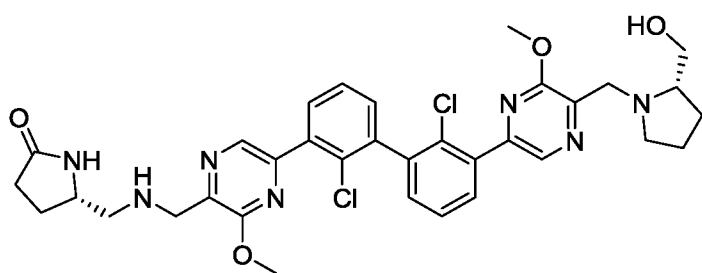
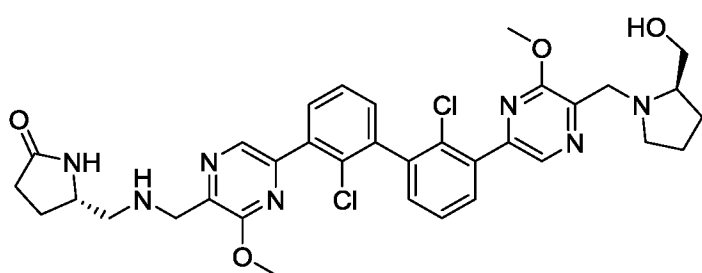
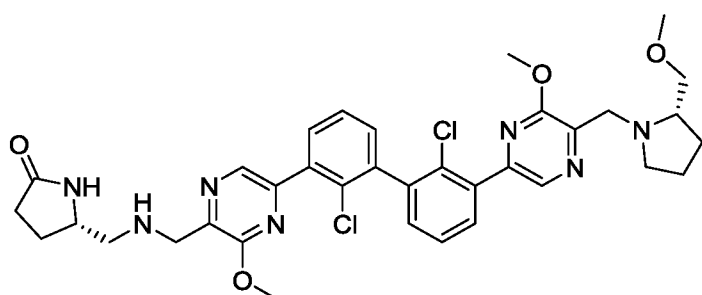
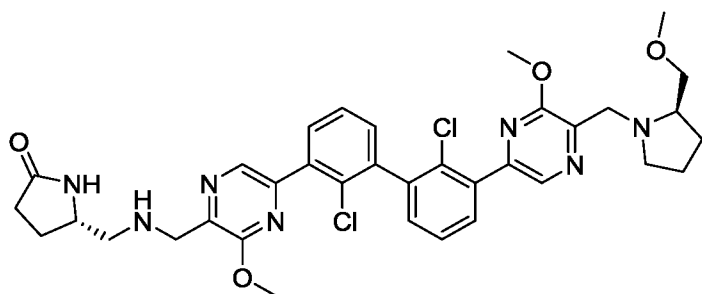
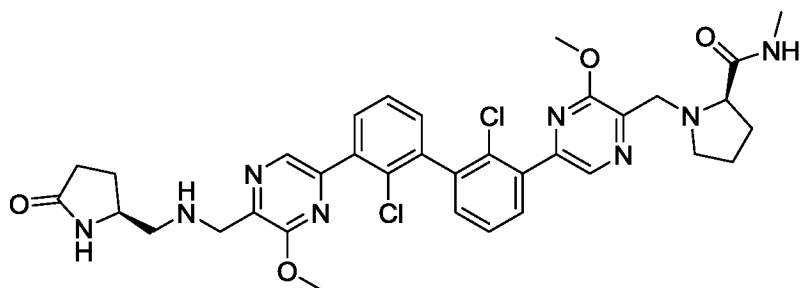
9. Сполука, вибрана з:

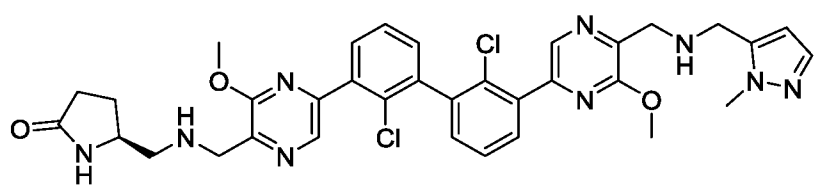
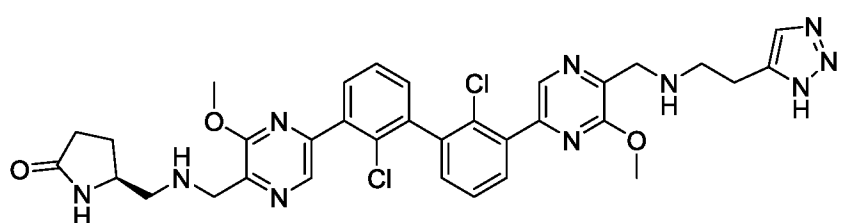
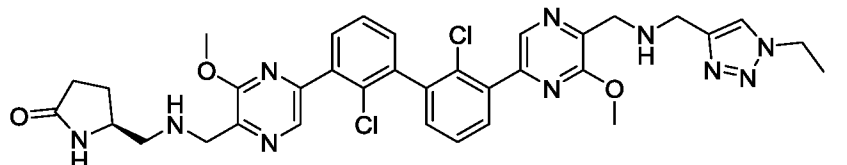
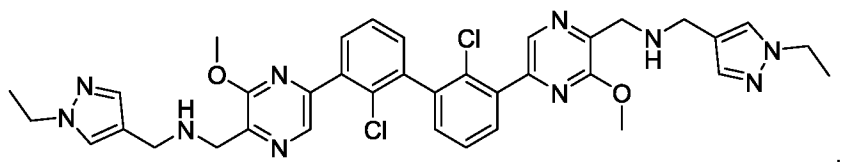
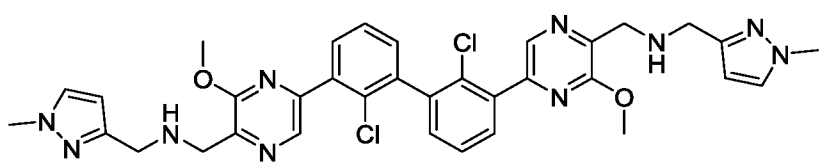
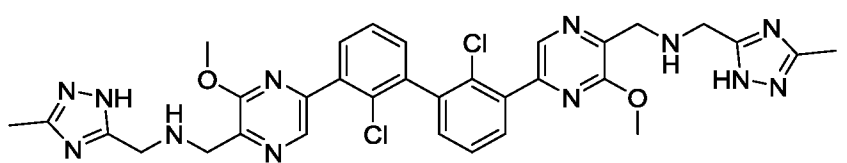
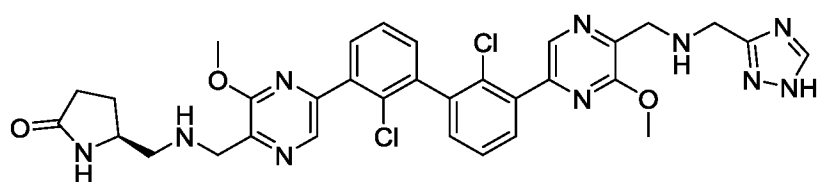
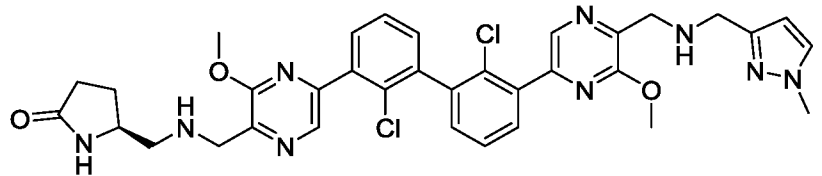
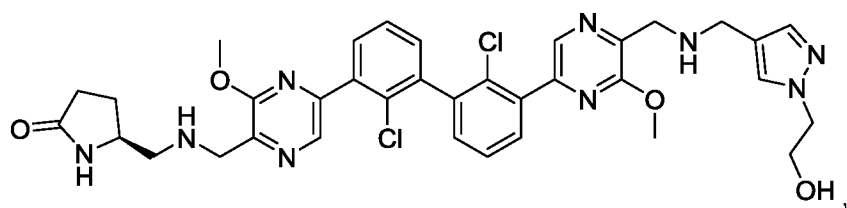


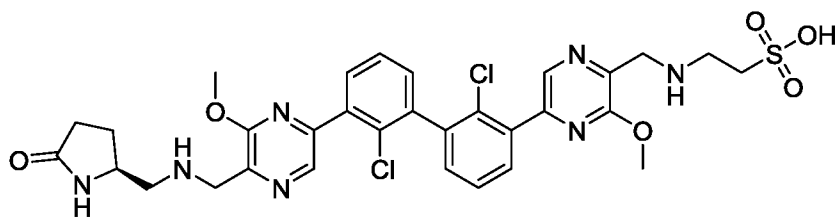
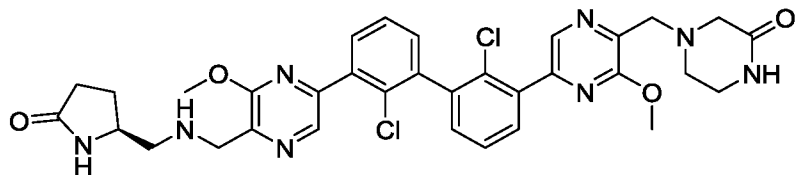
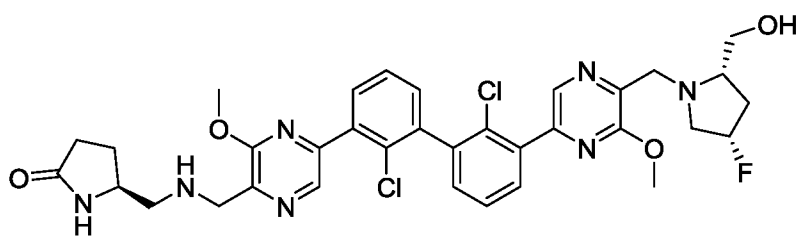
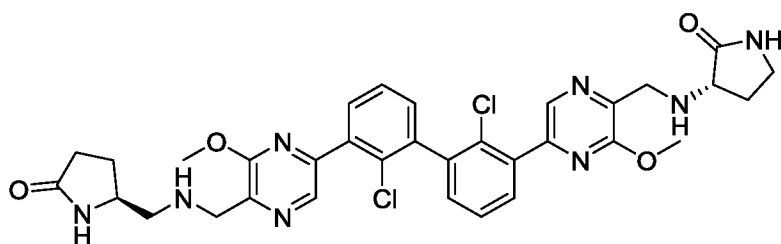
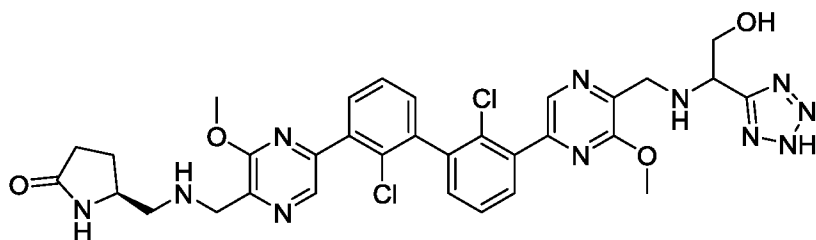
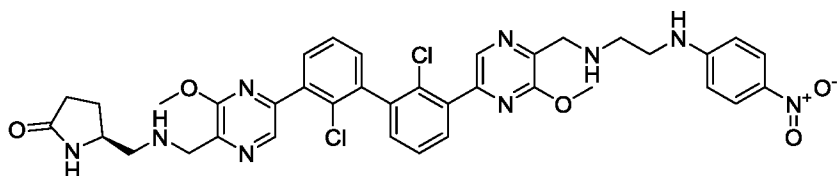
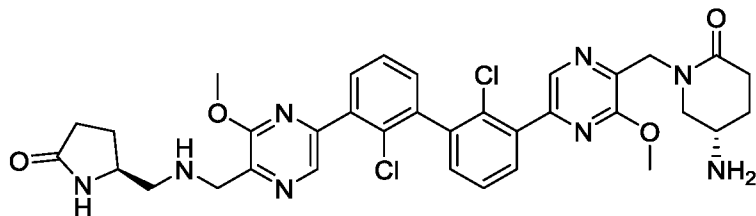
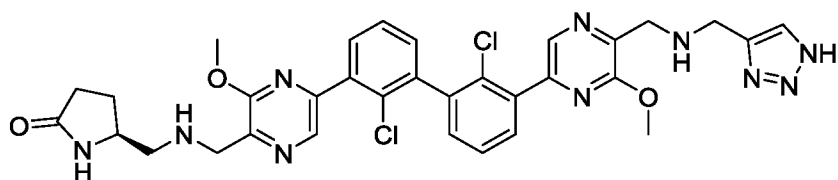


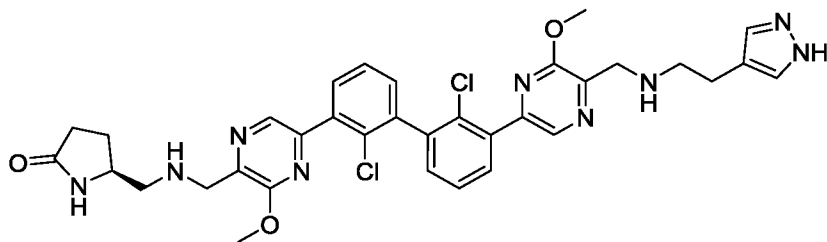
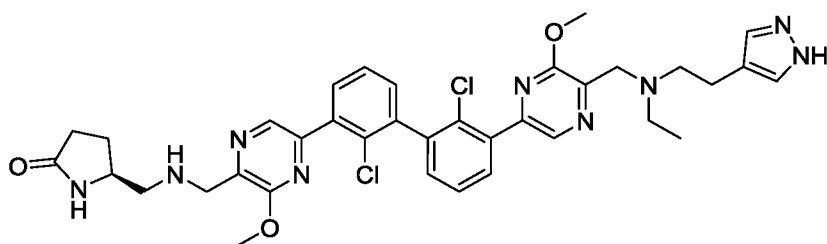
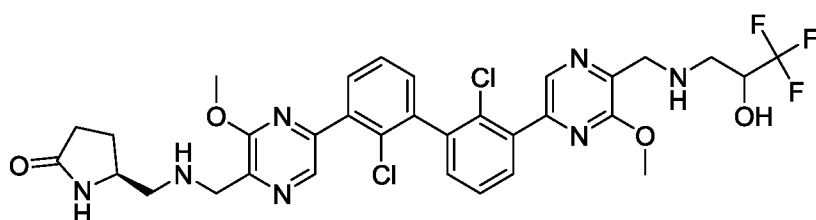
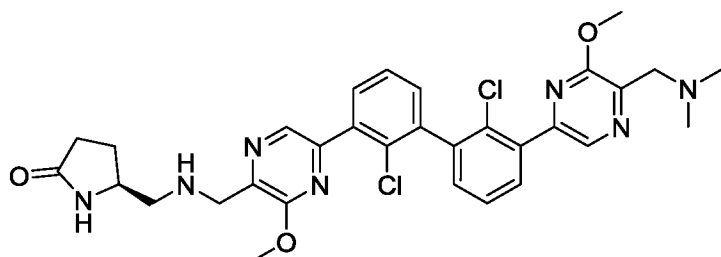
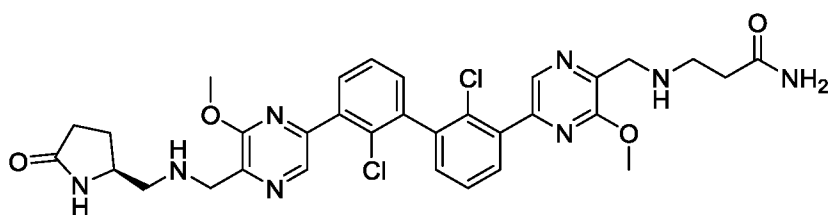
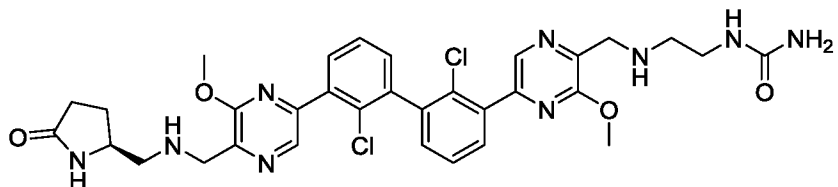
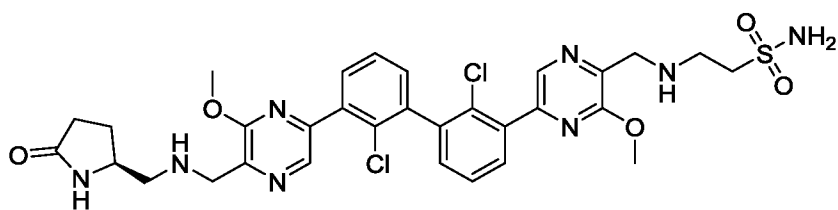


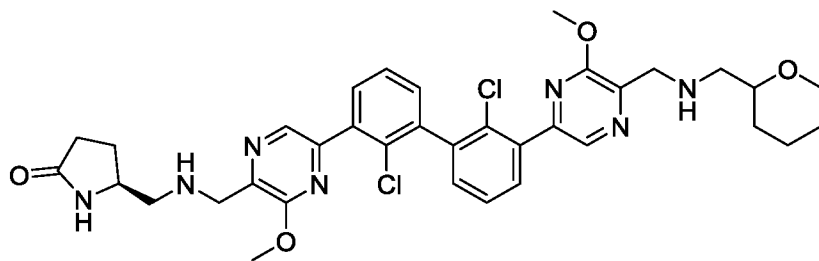
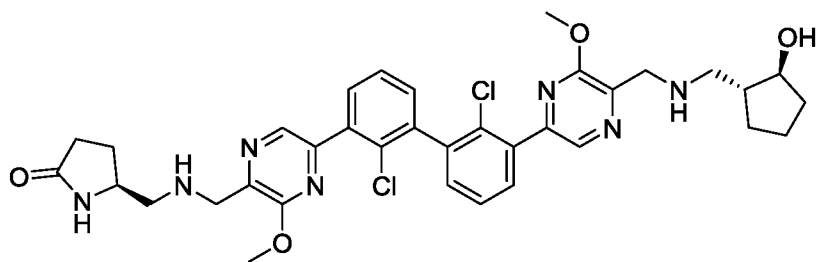
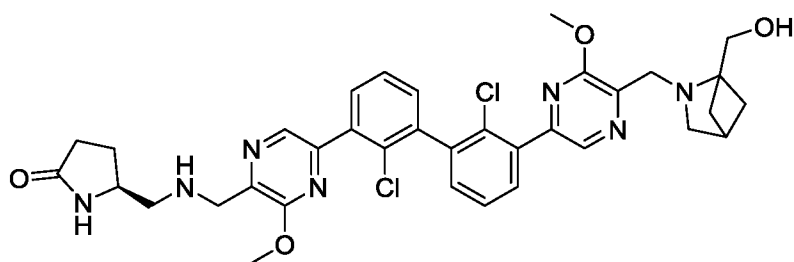
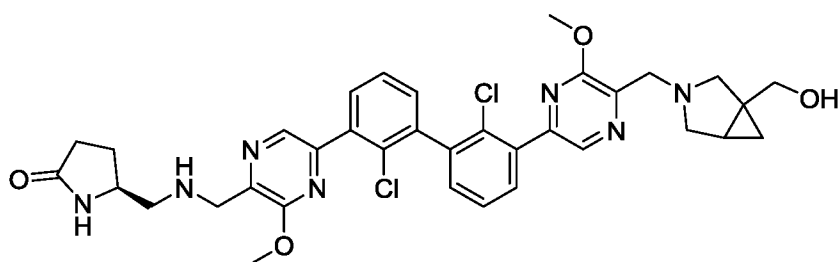
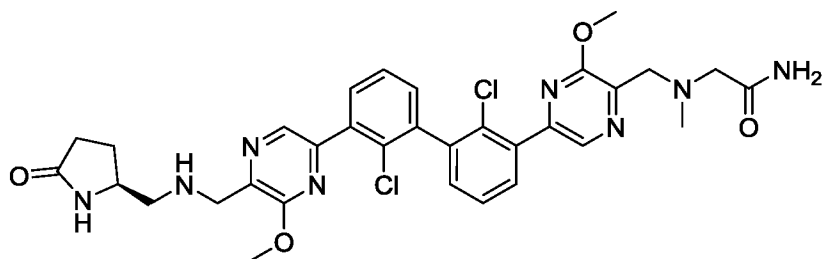
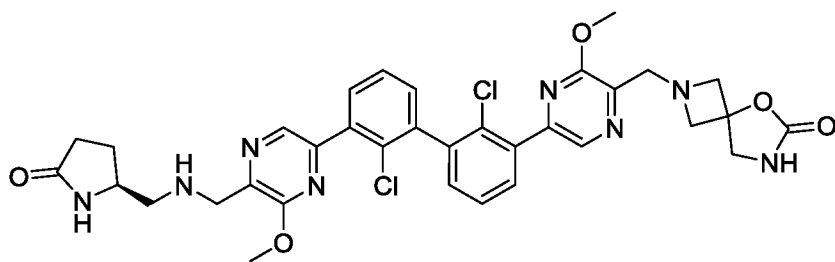


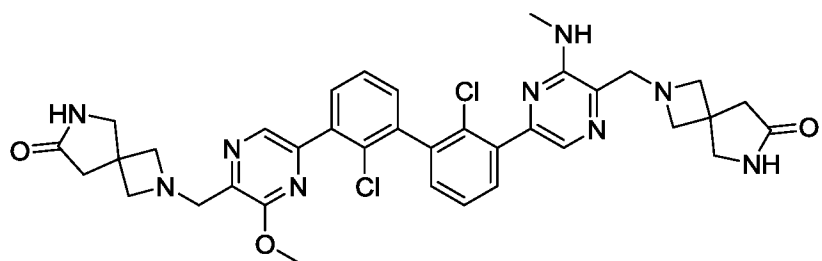
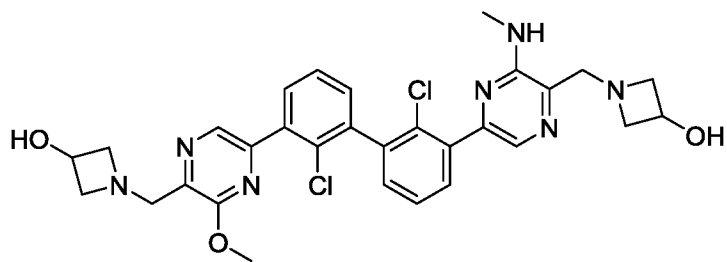
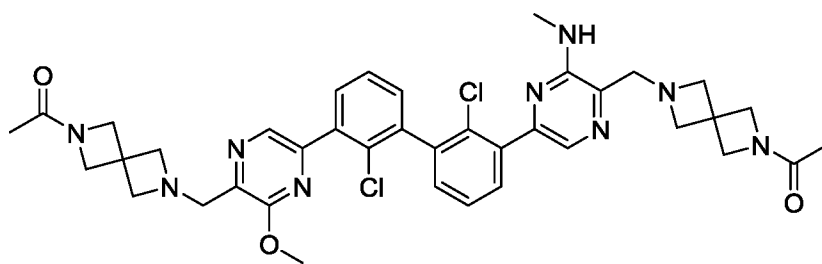
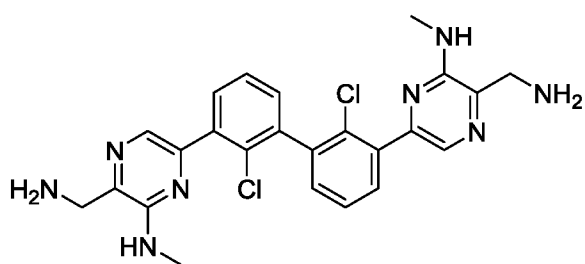
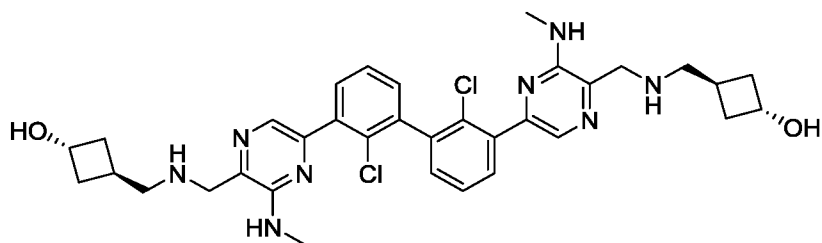
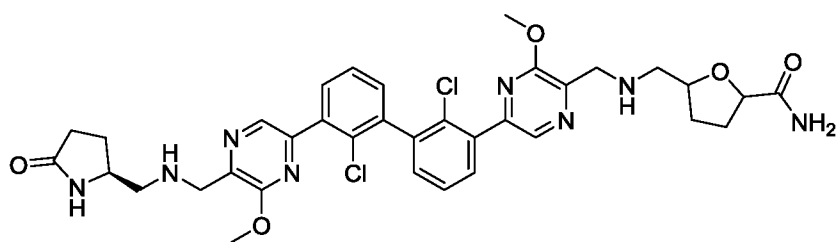


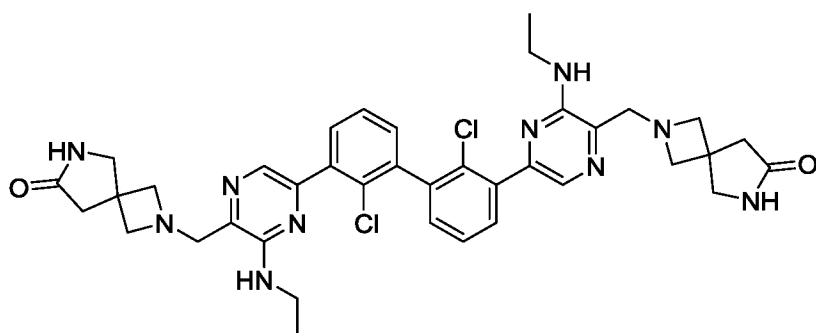
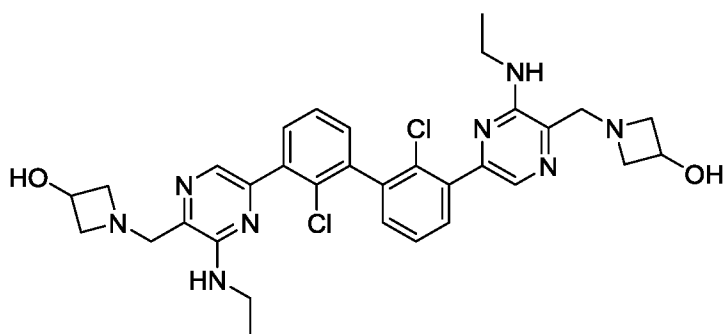
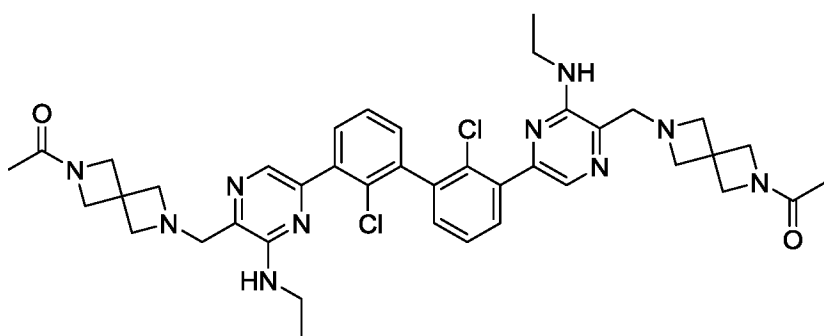
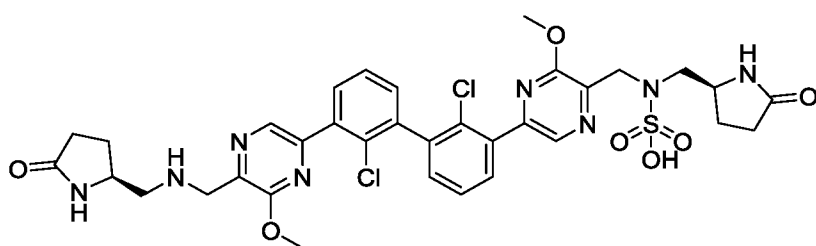
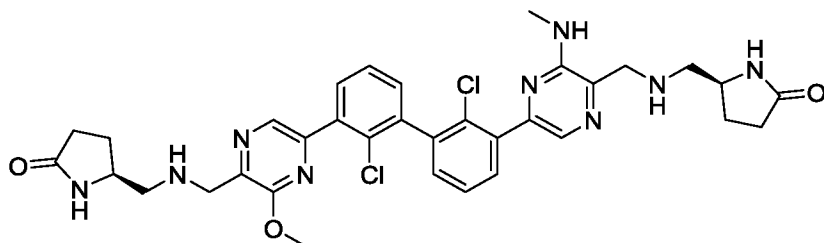
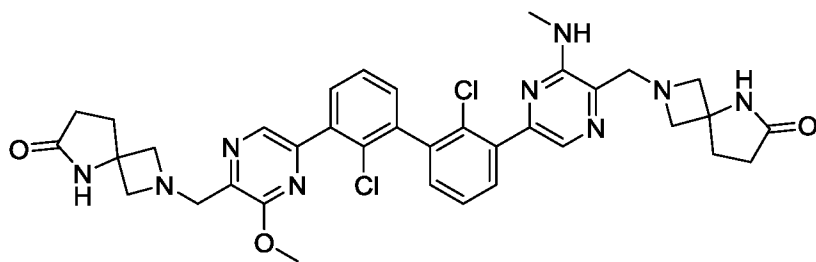


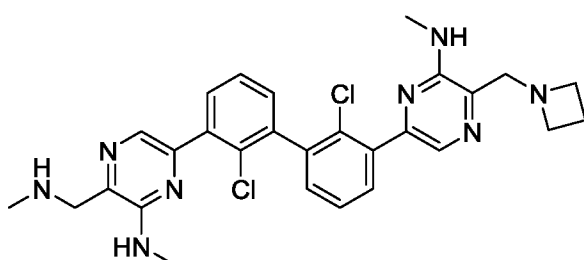
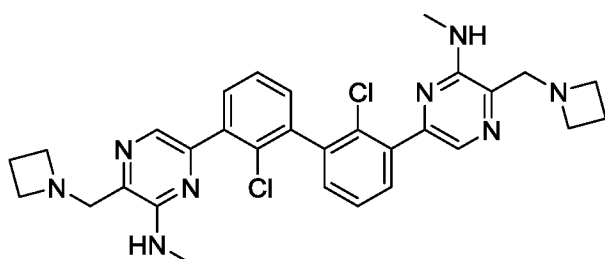
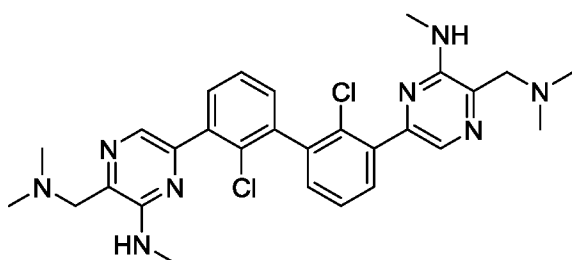
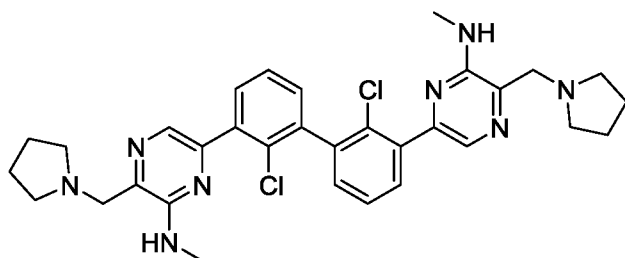
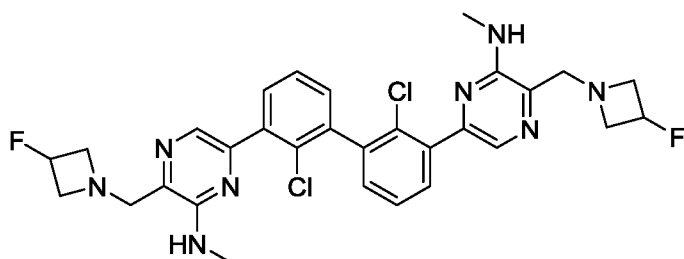
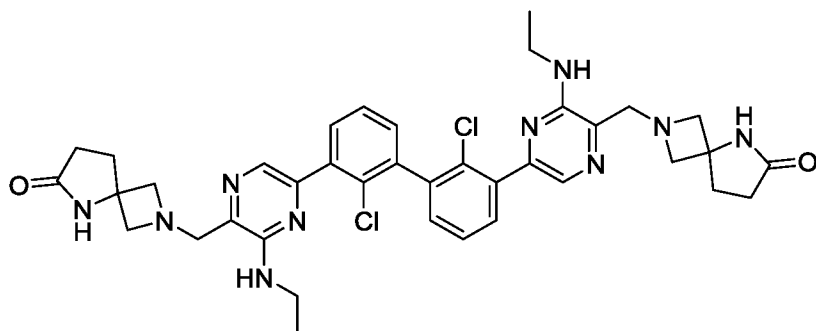


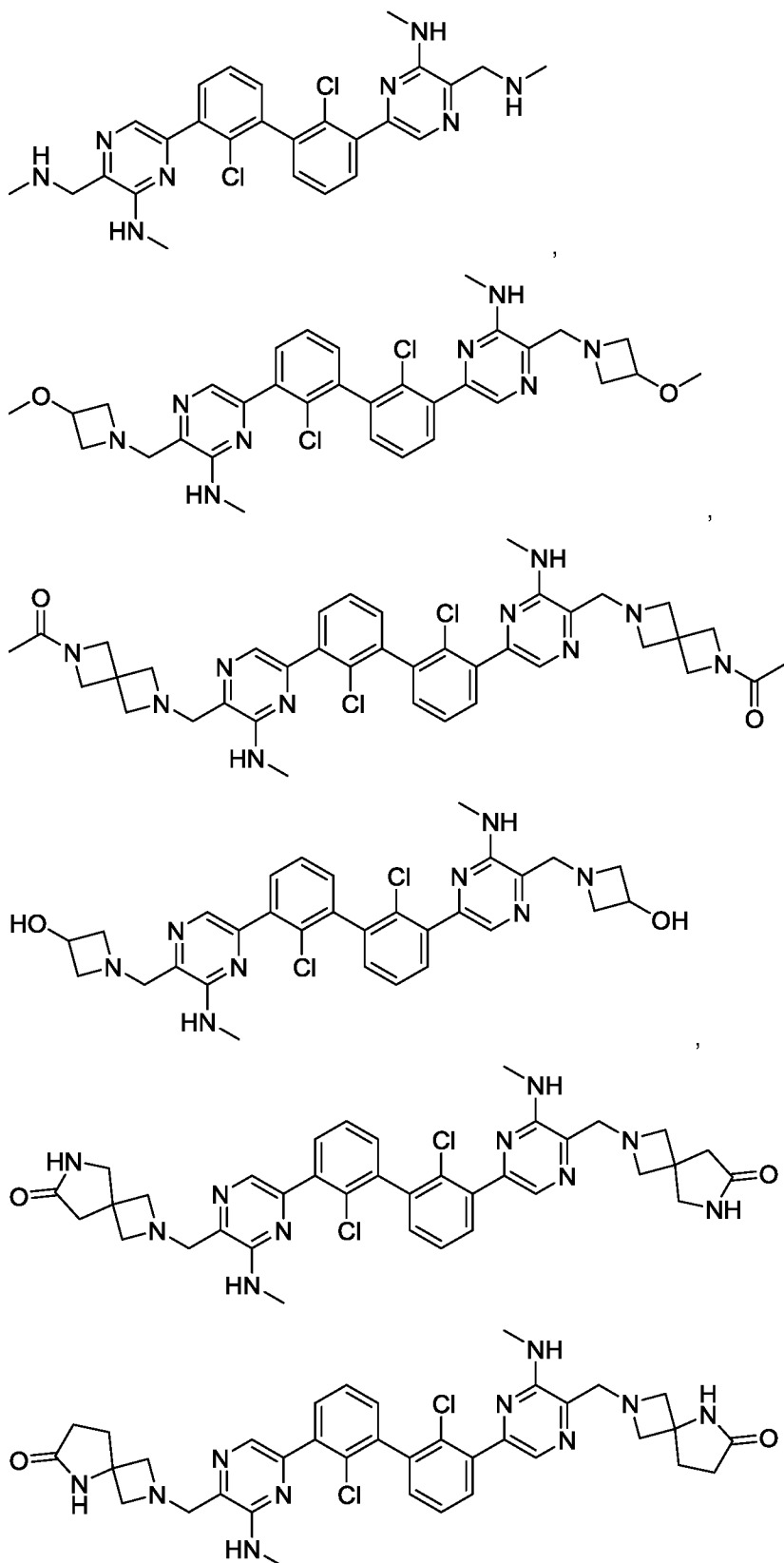


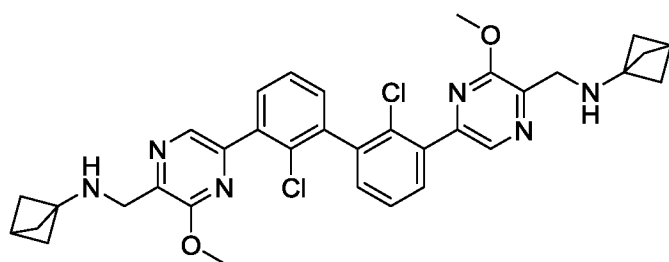
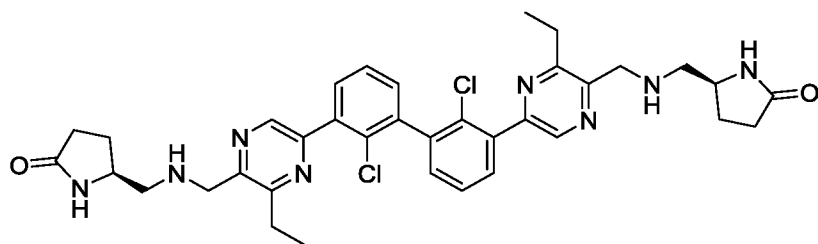
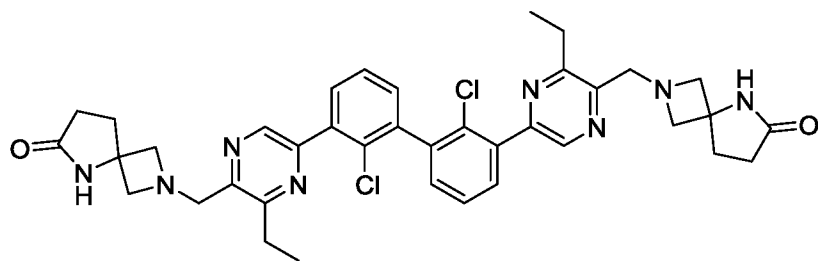
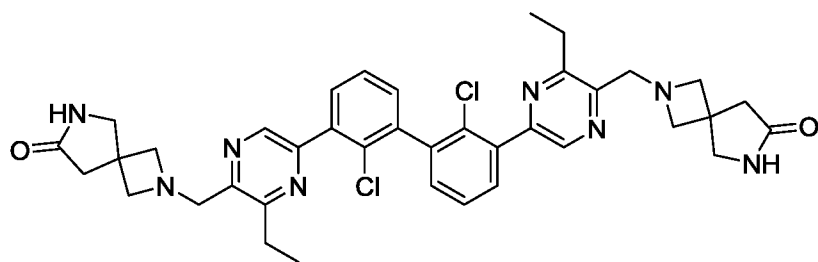
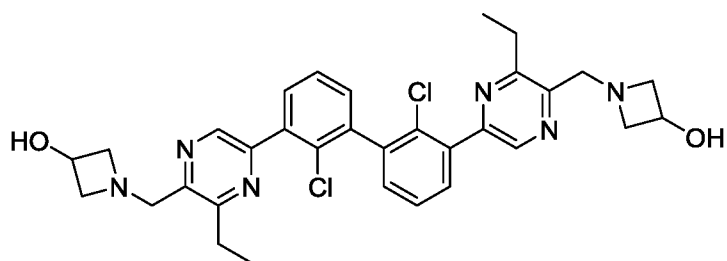
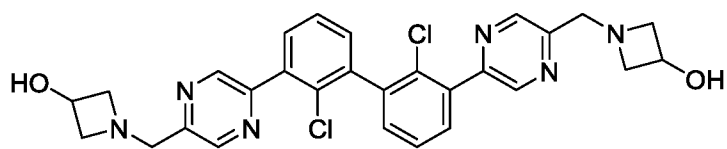
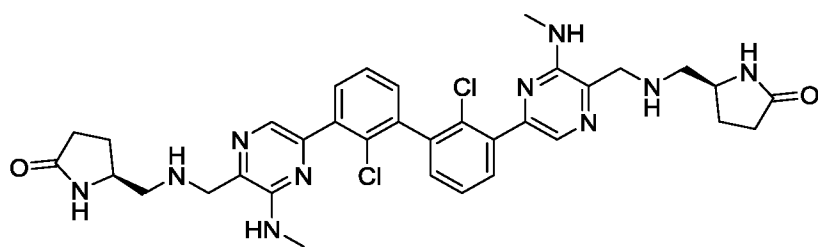


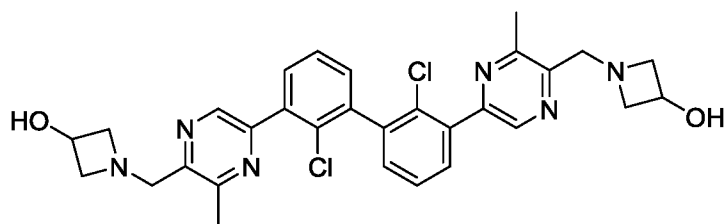
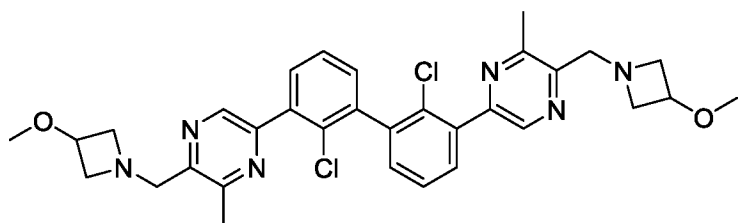
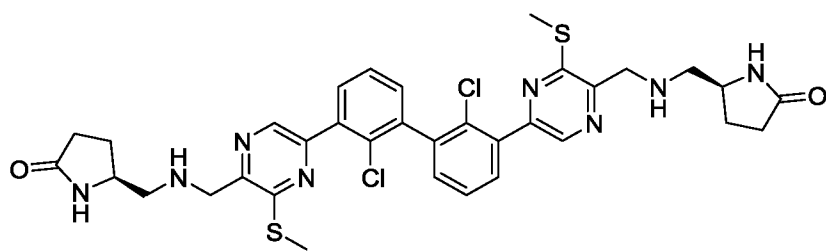
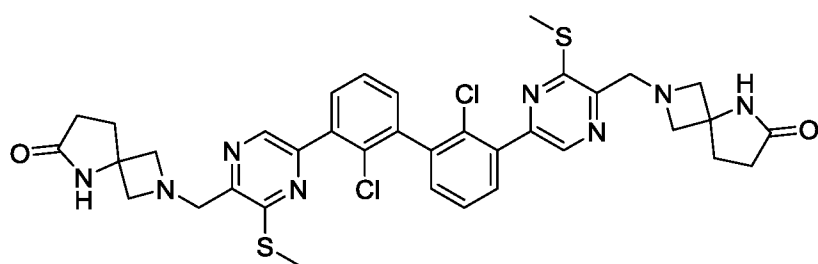
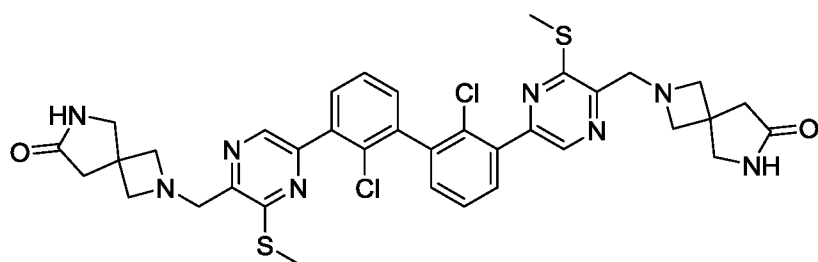
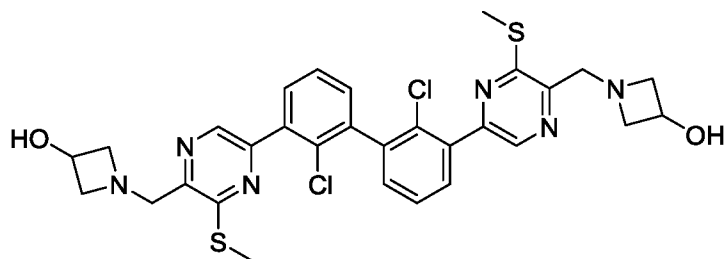
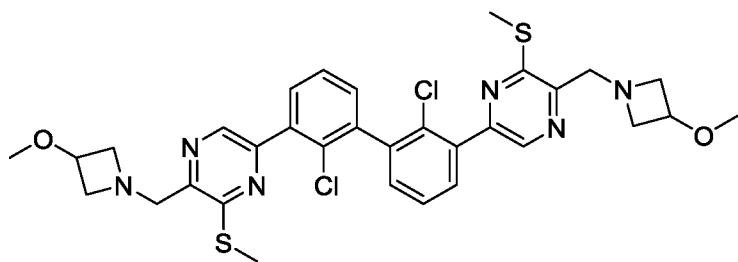


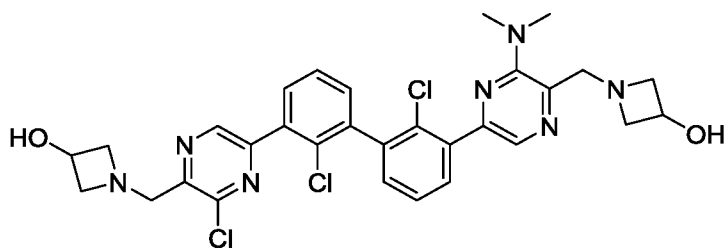
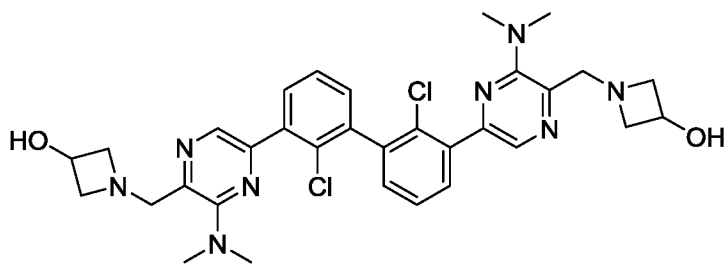
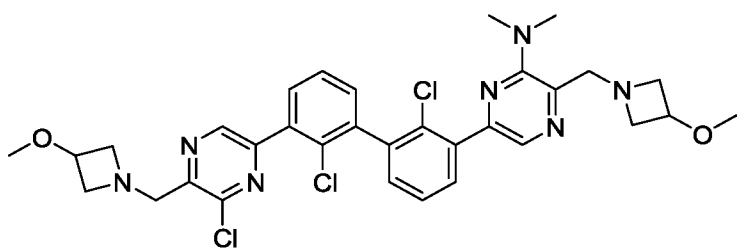
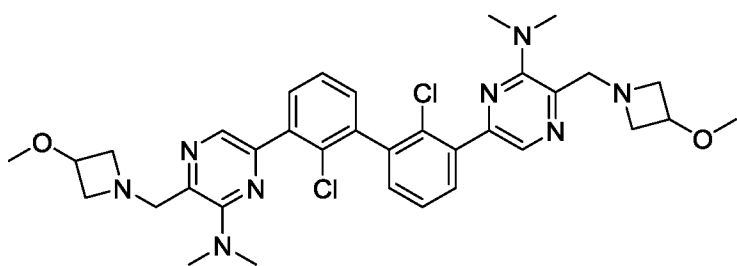
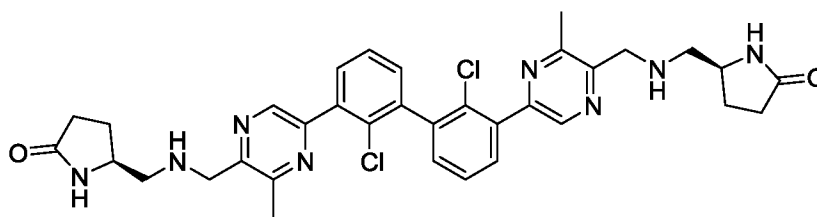
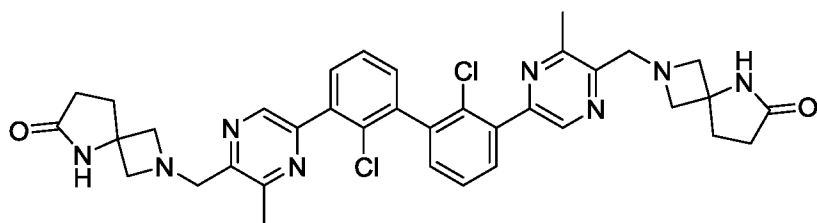
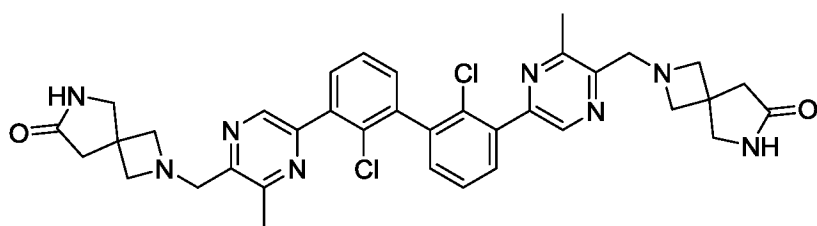


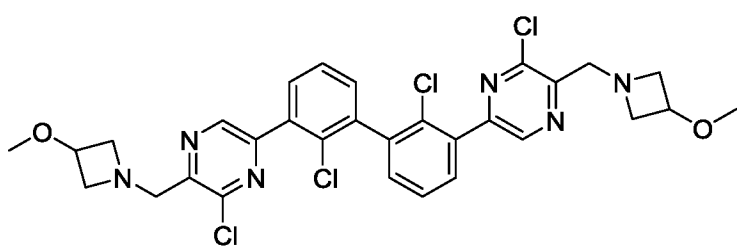
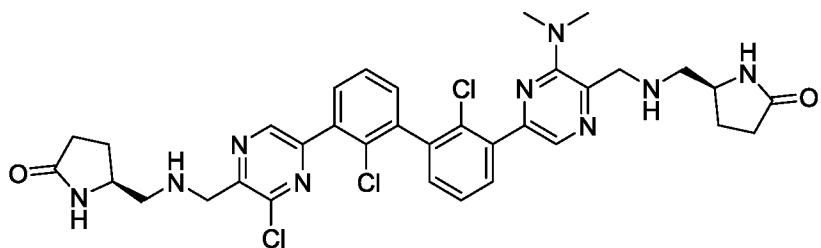
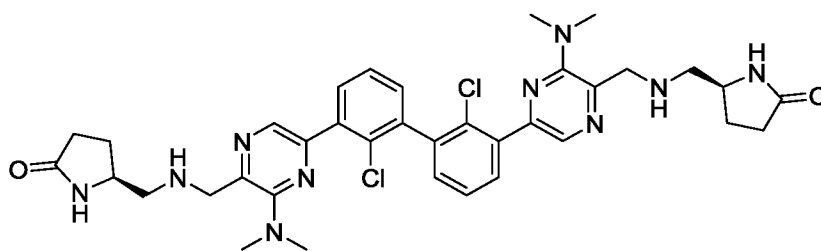
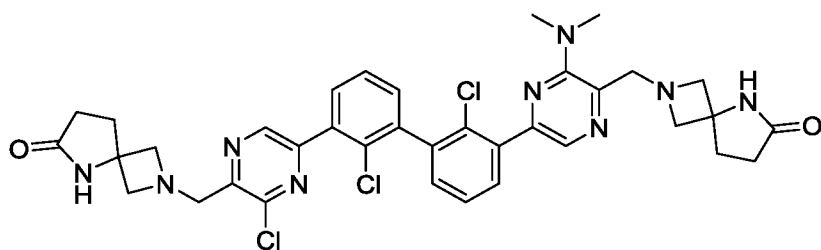
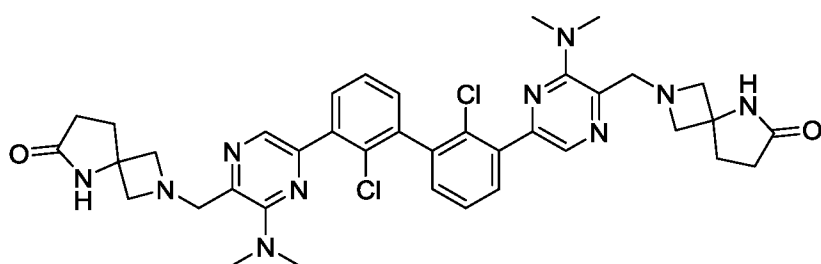
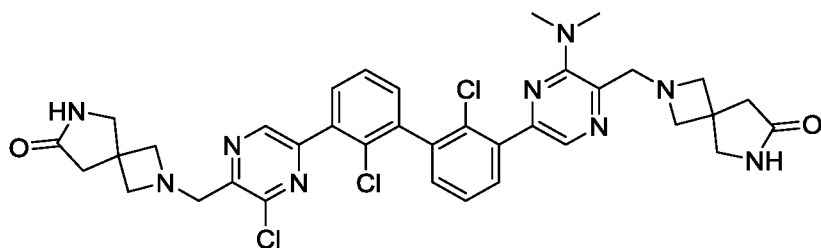
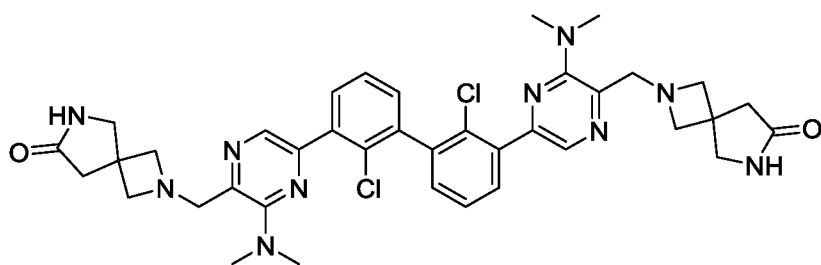


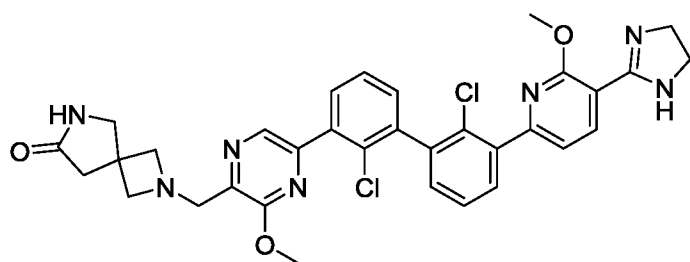
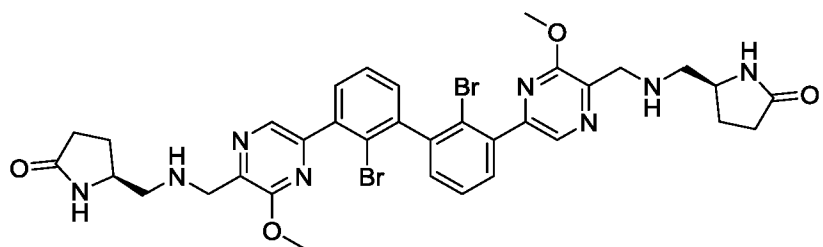
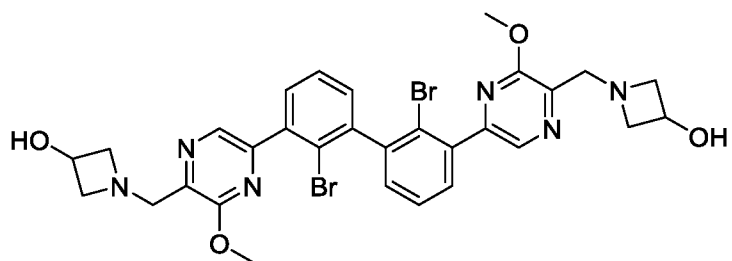
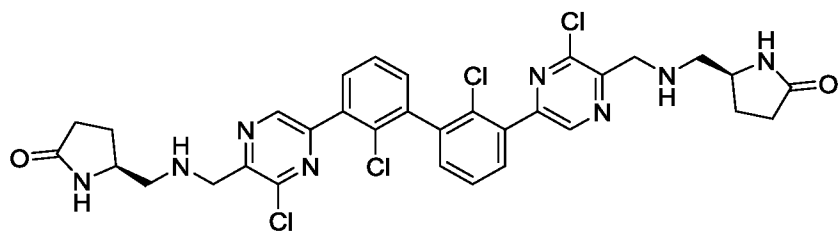
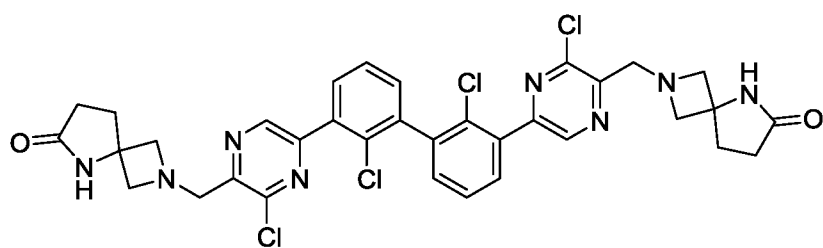
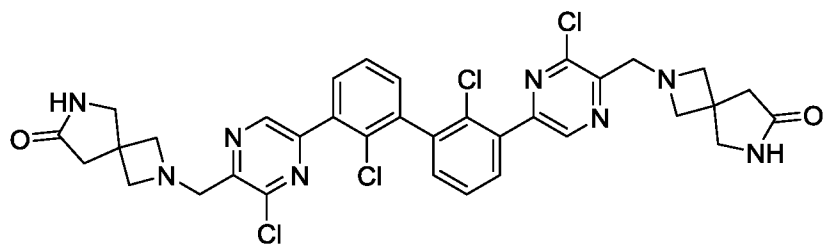
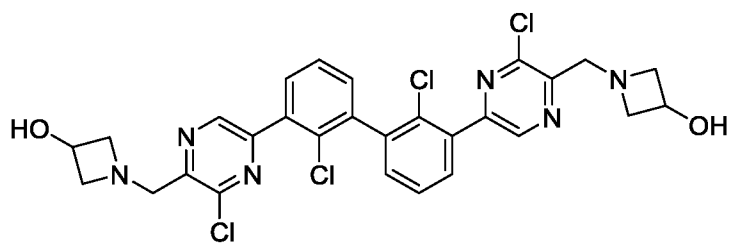


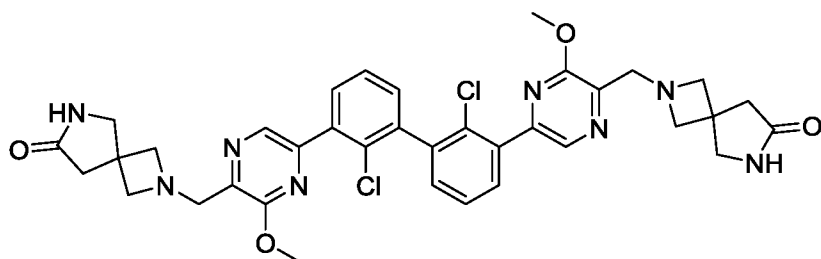
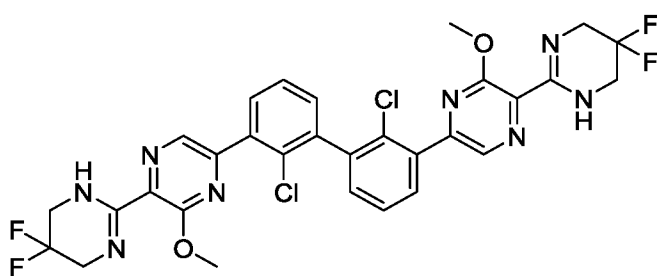
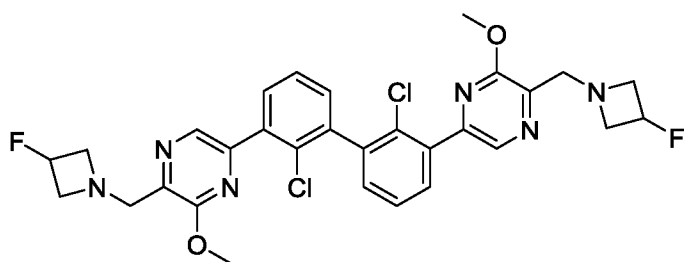
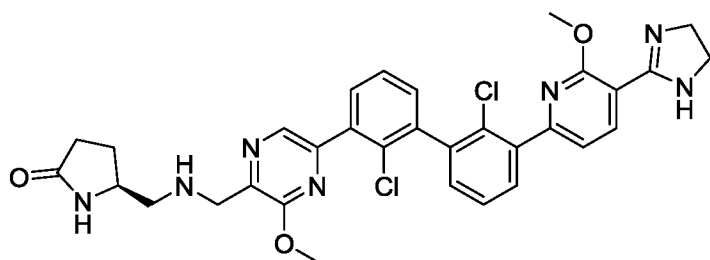
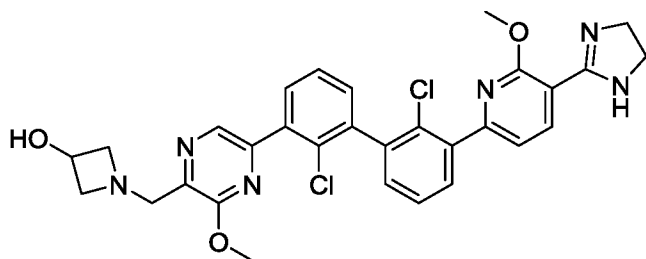
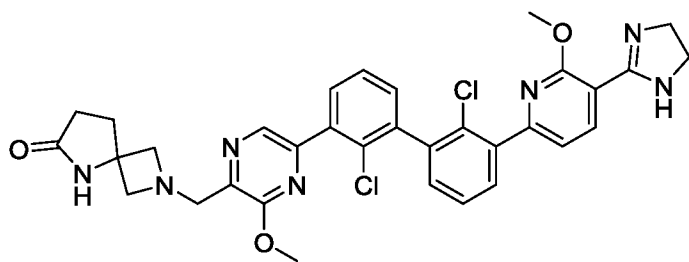


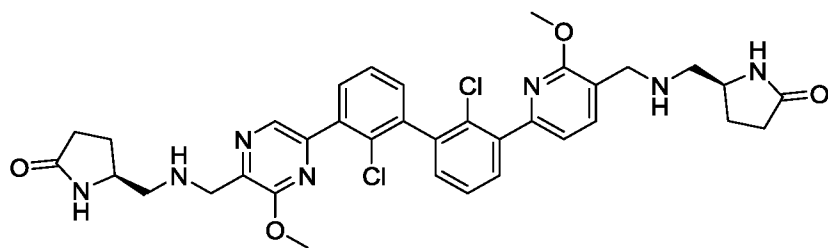
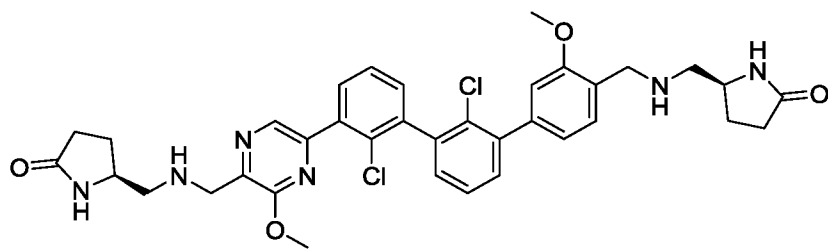
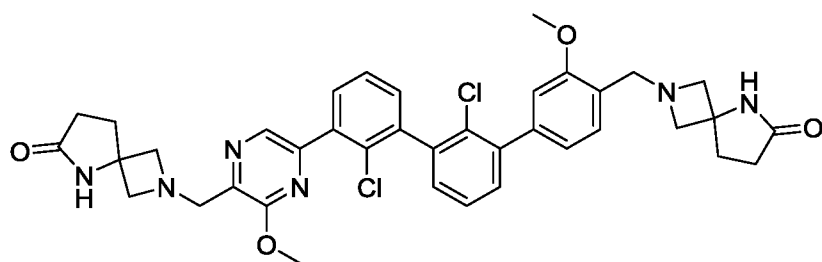
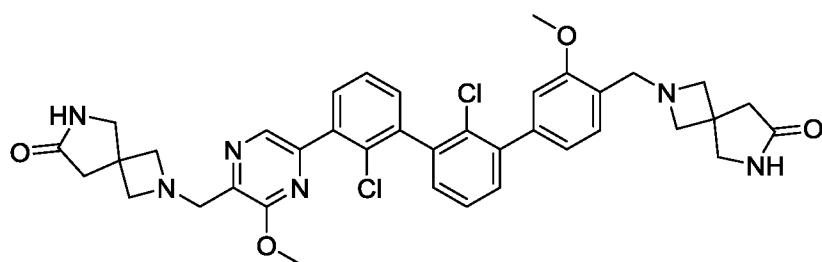
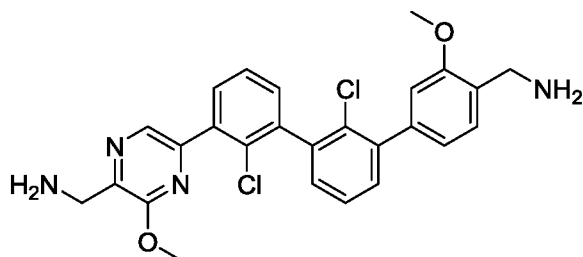
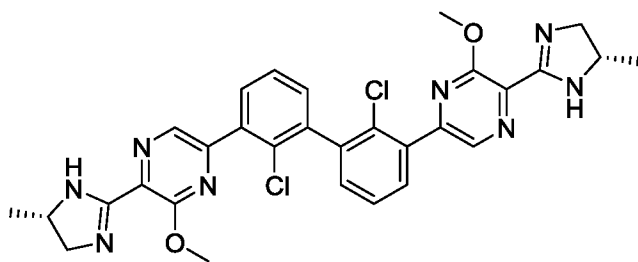


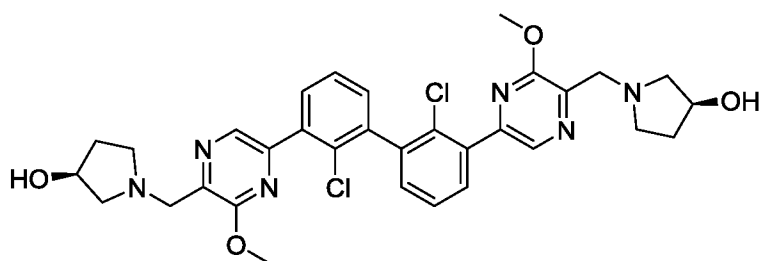
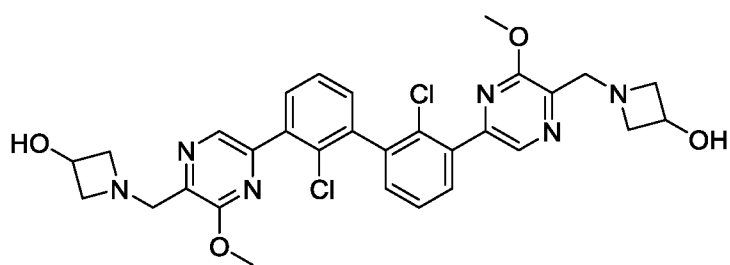
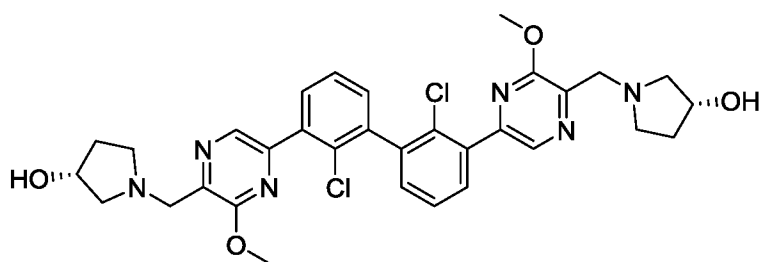
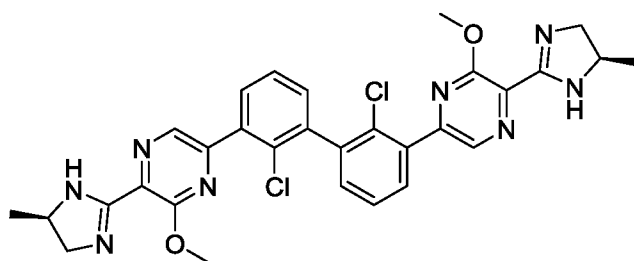
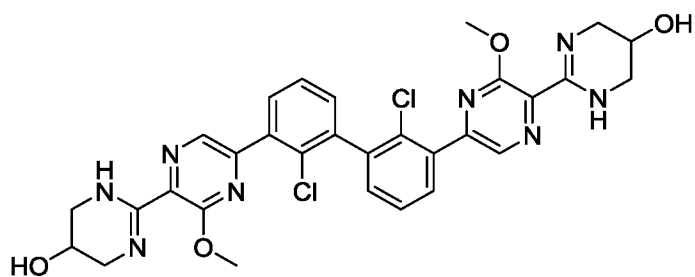
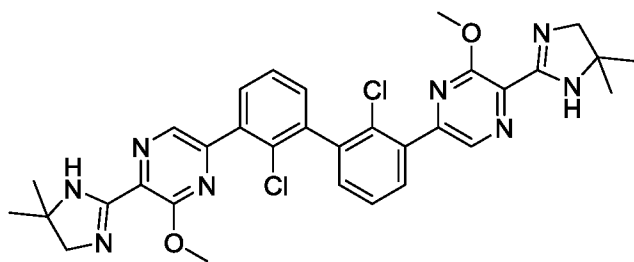


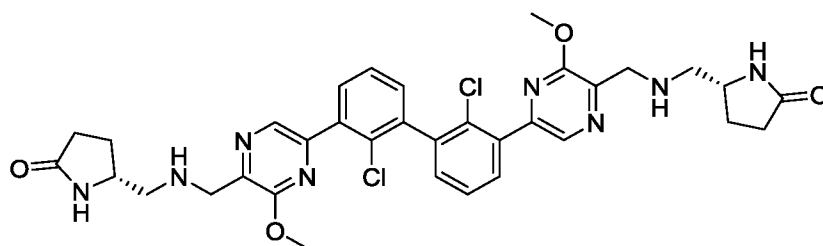
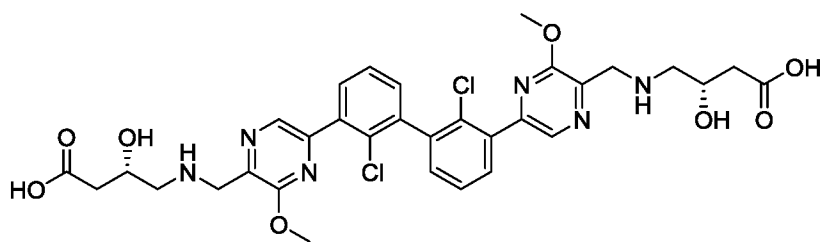
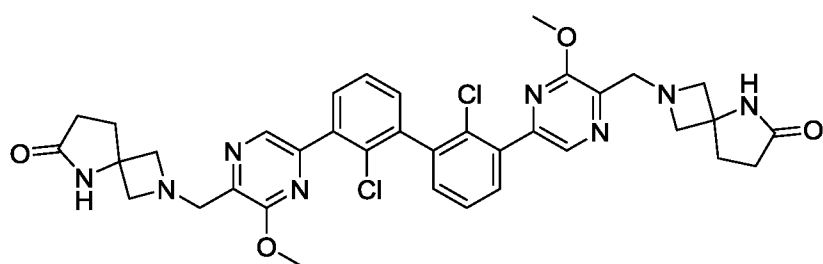
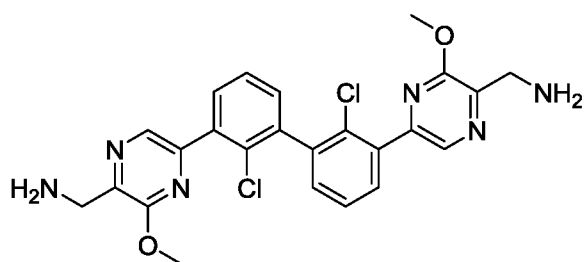
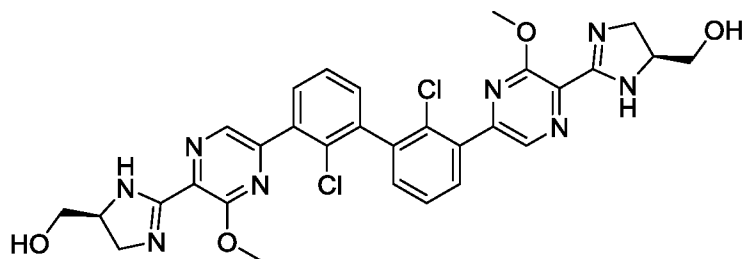
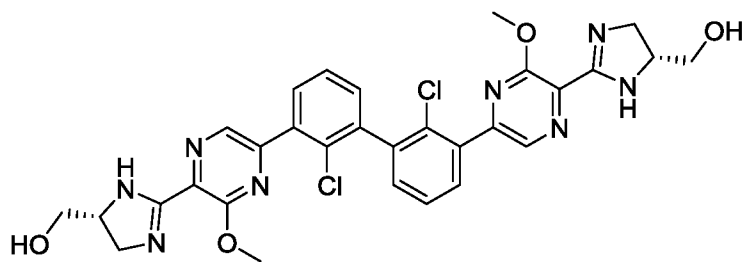


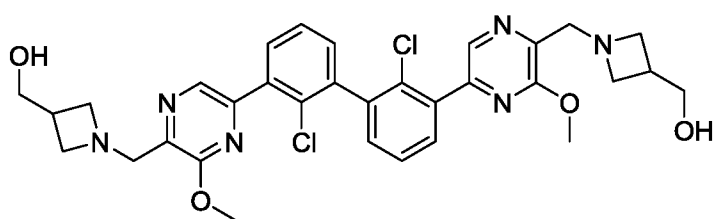
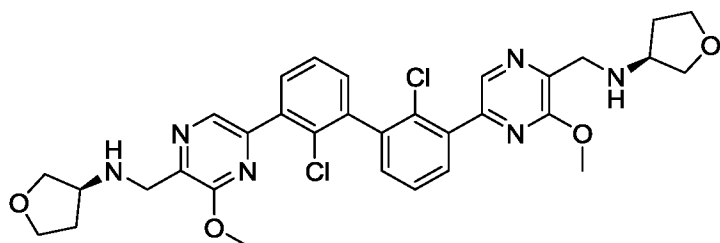
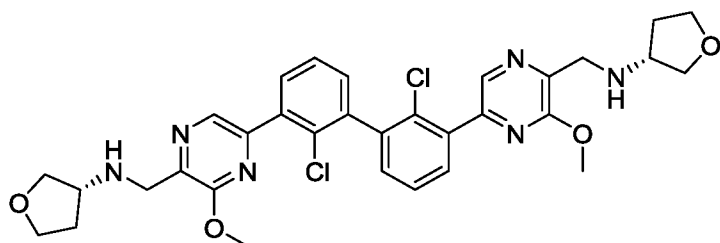
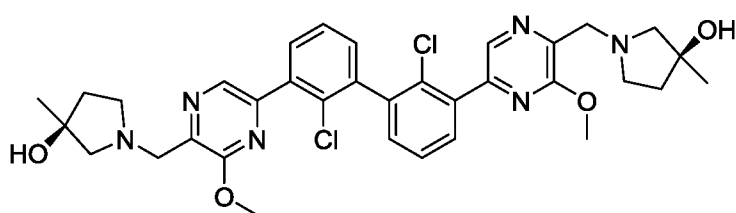
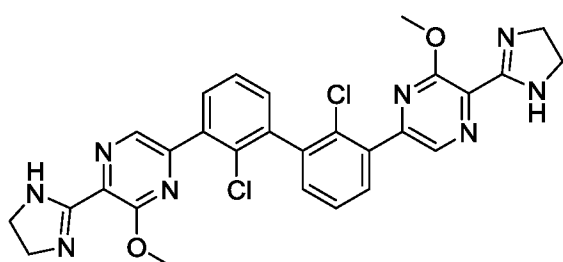
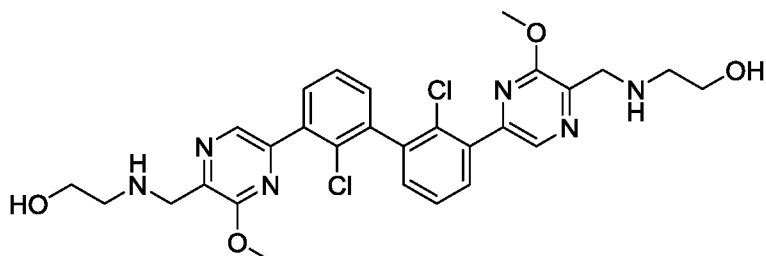
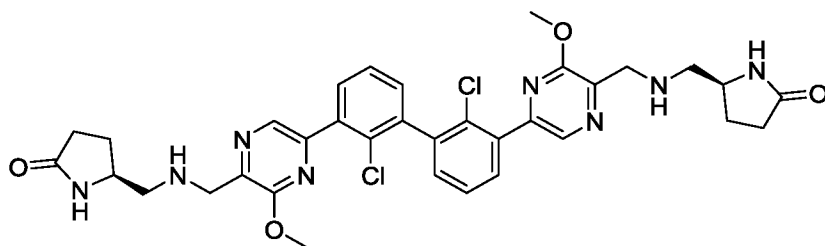


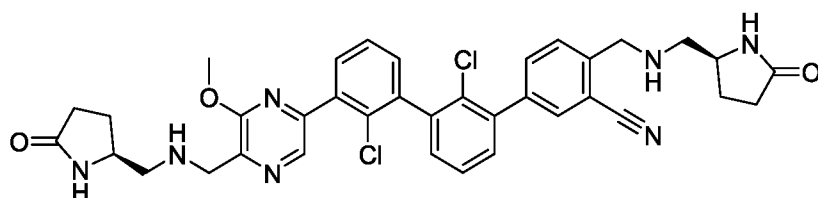
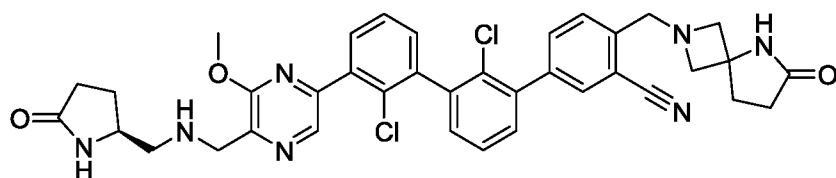
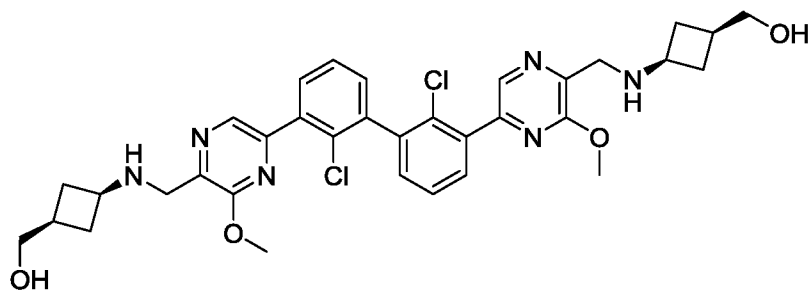
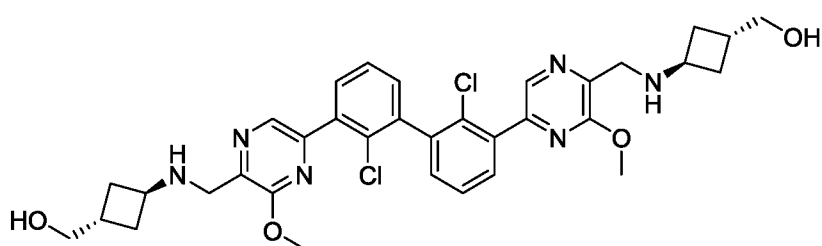
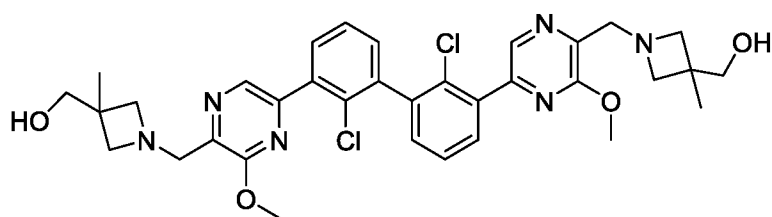
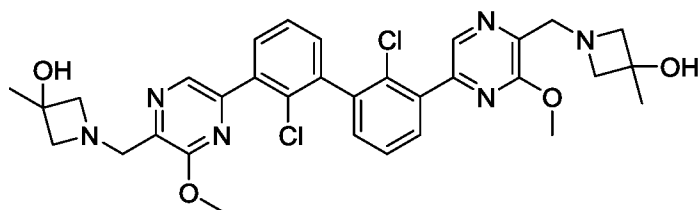
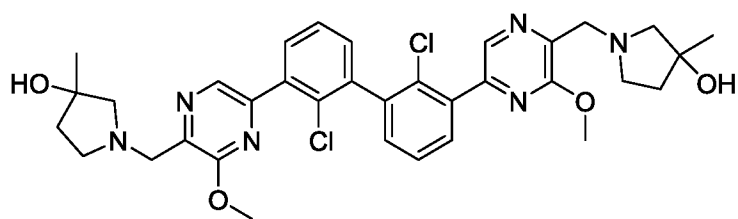


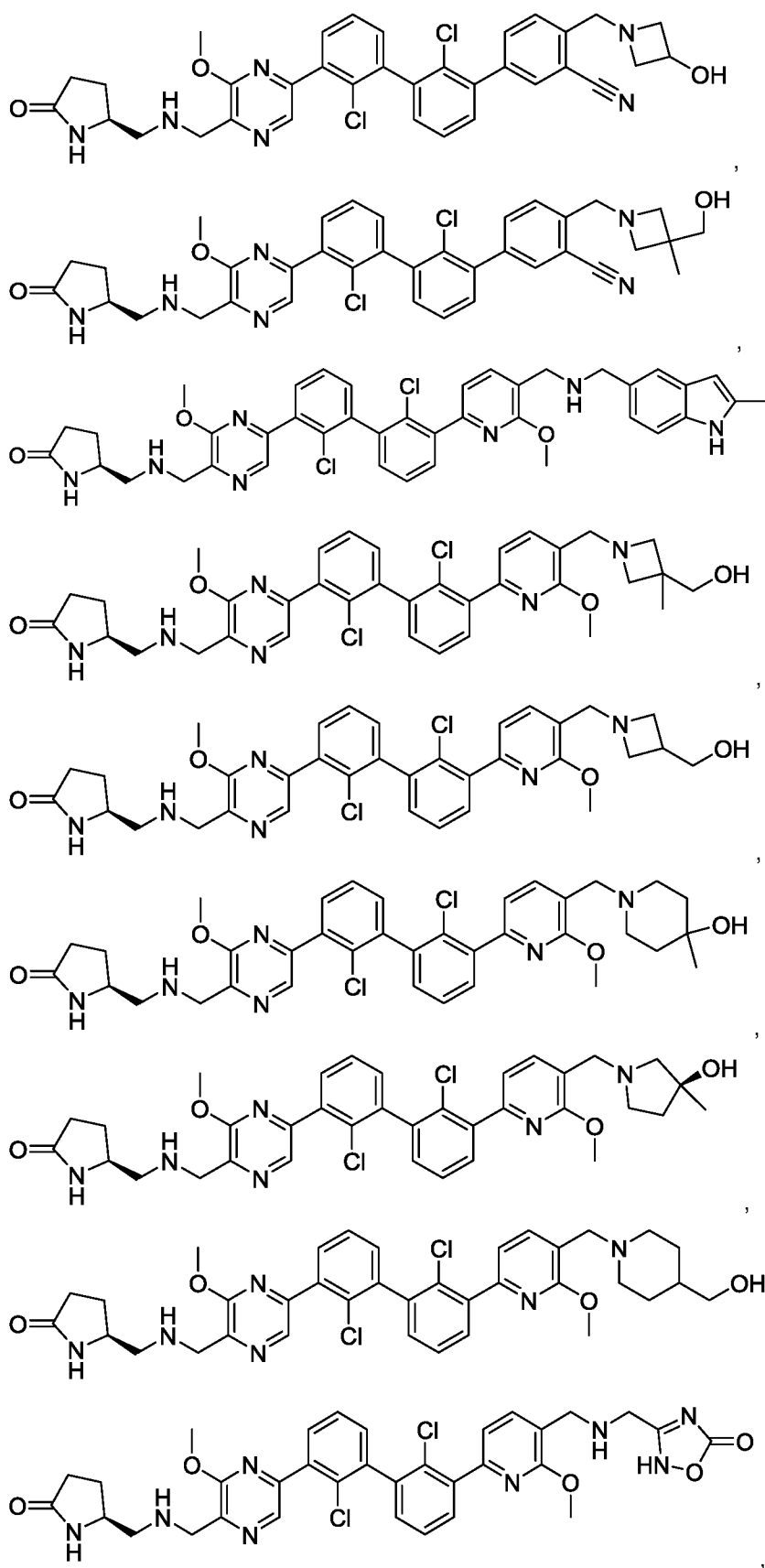


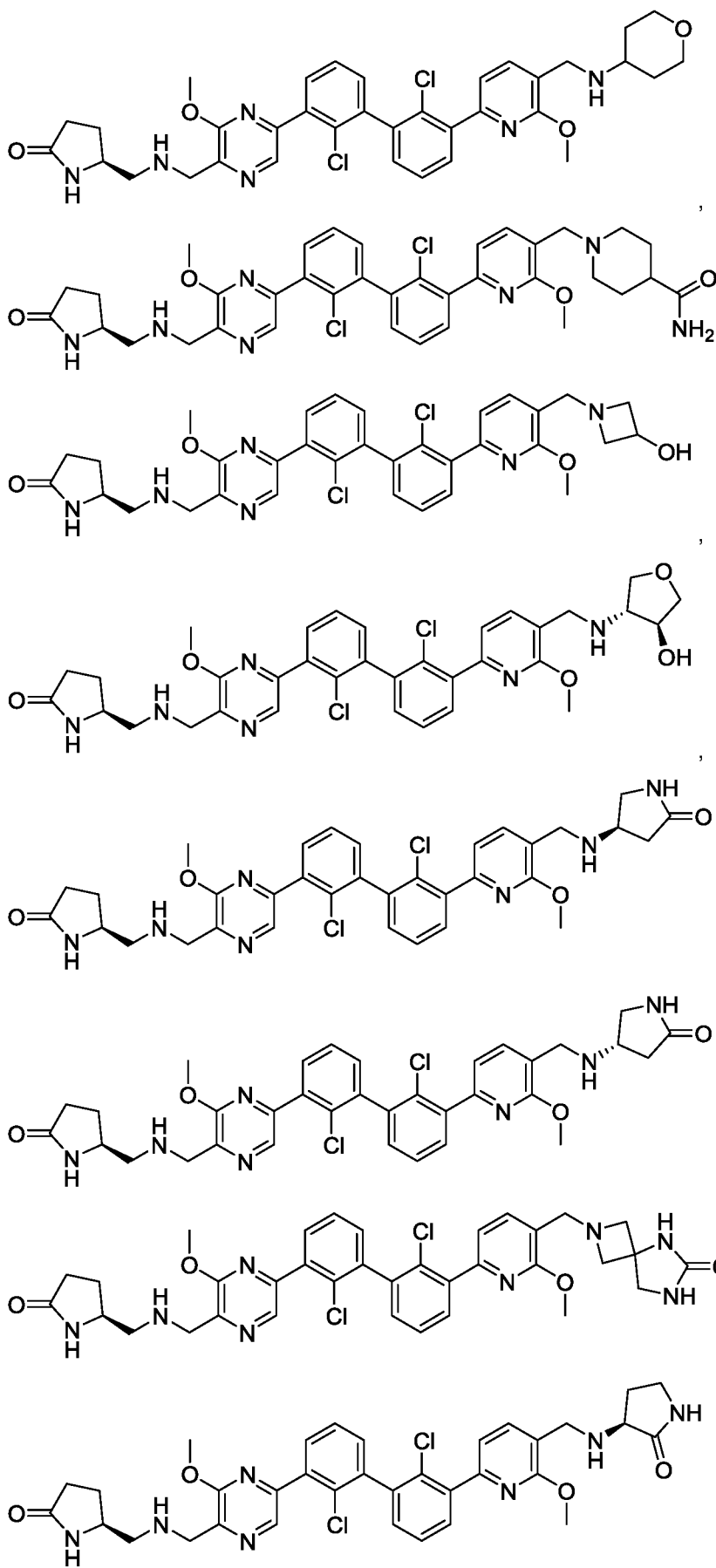


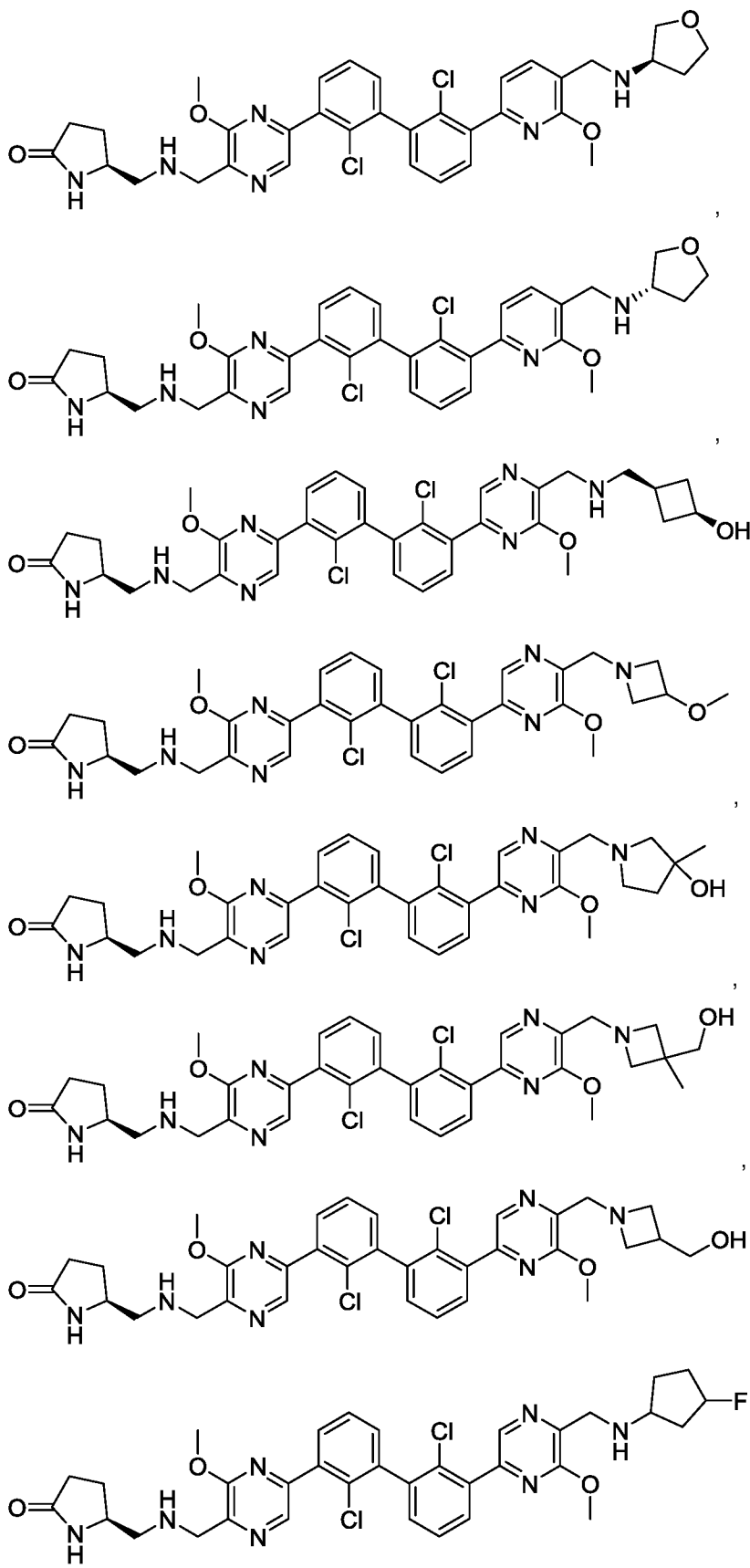


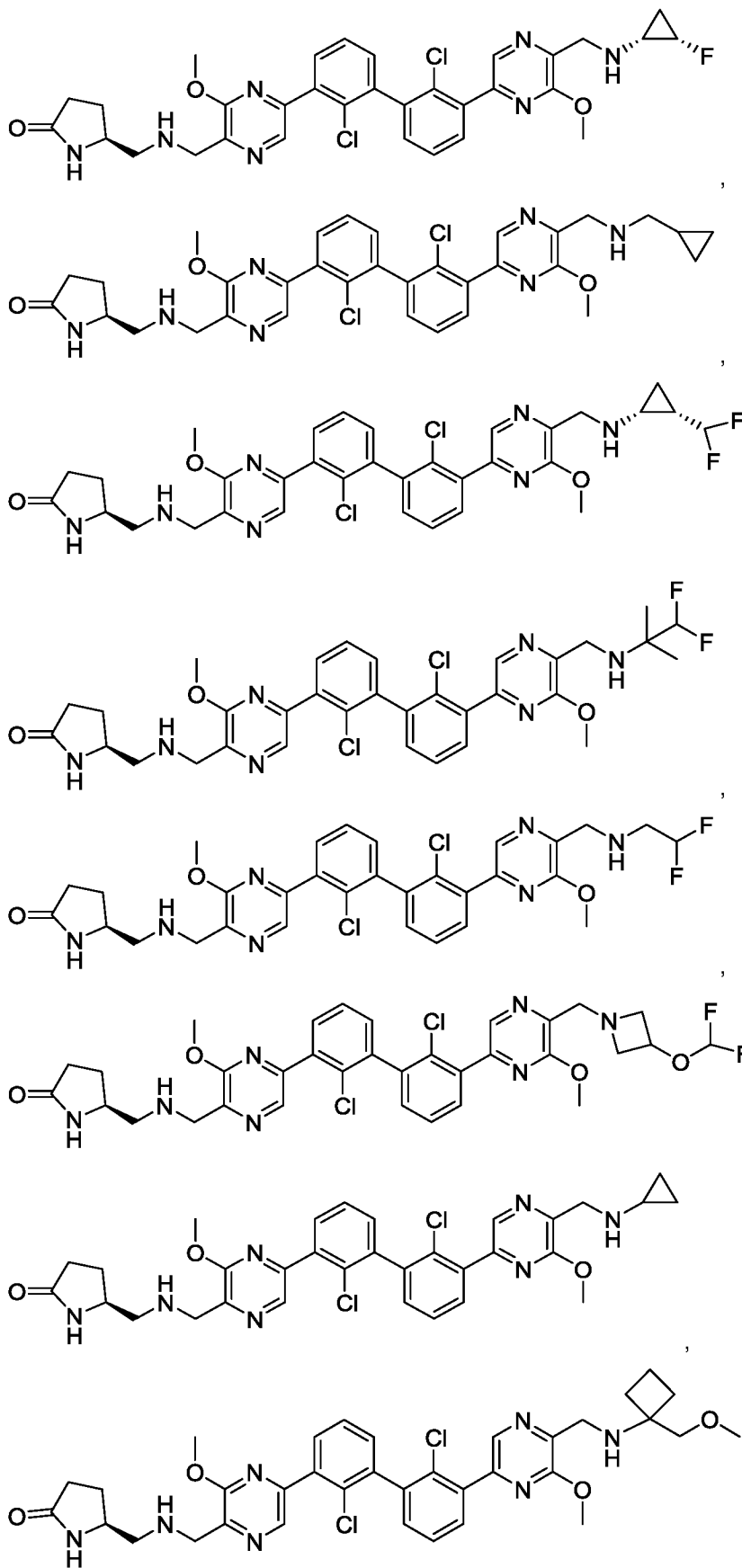


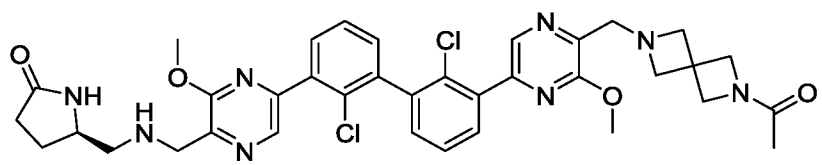
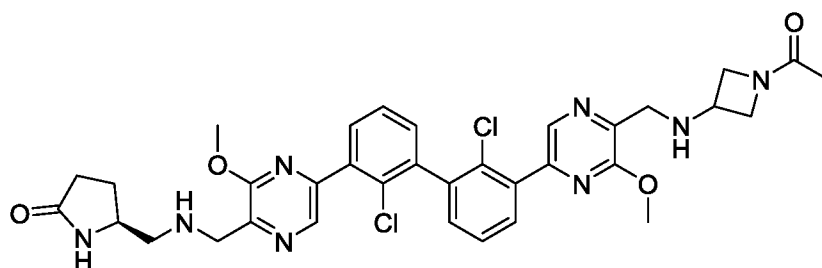
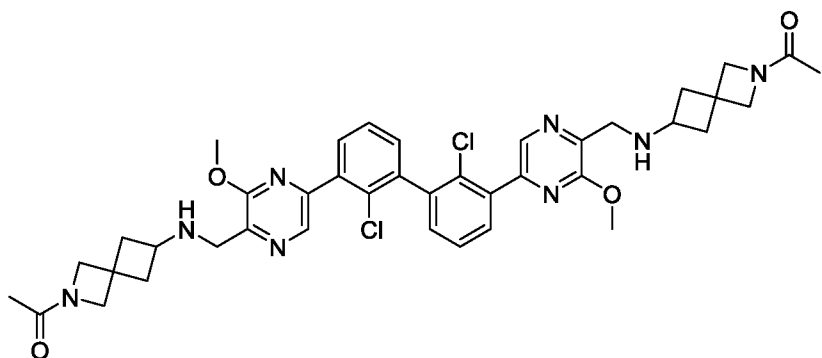
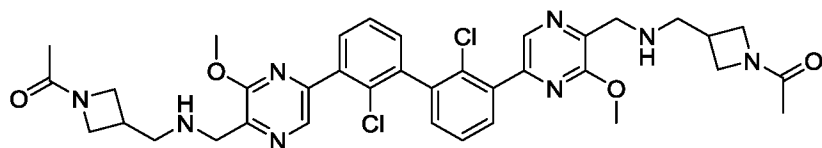
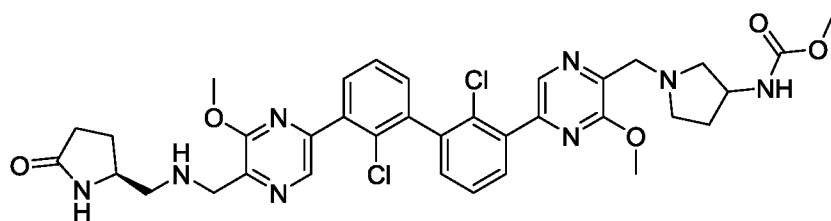
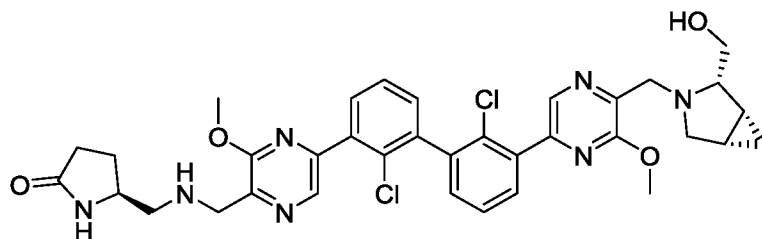
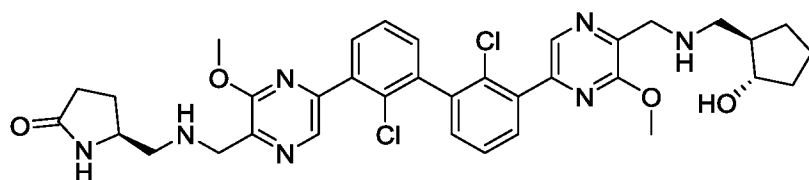


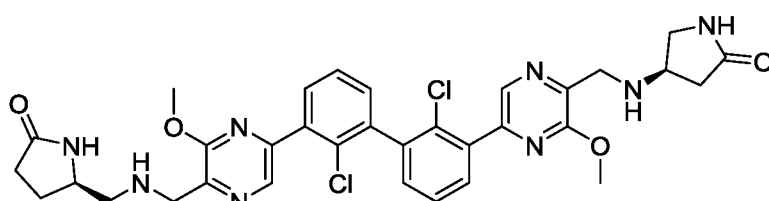
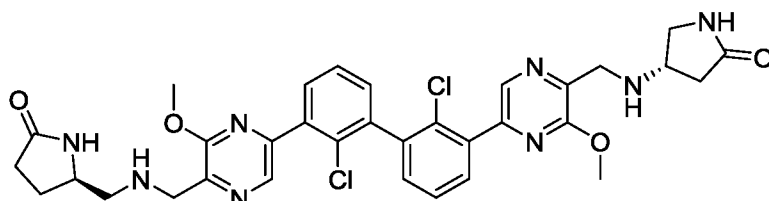
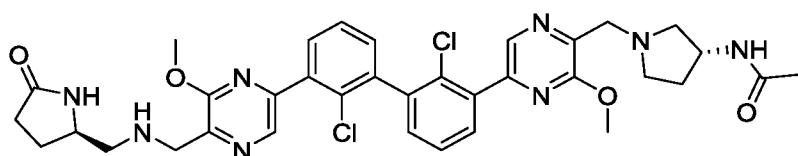
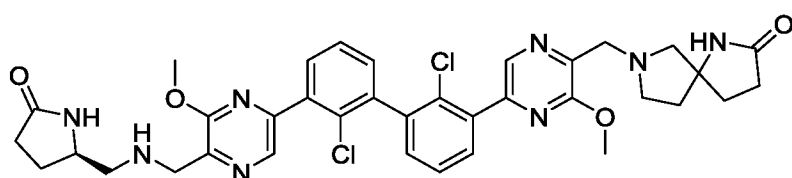
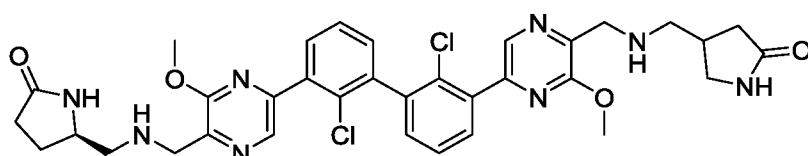
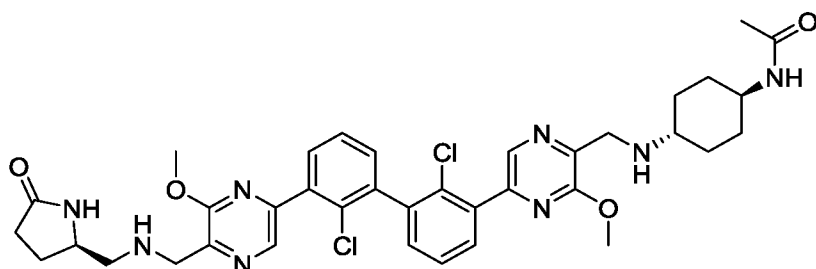
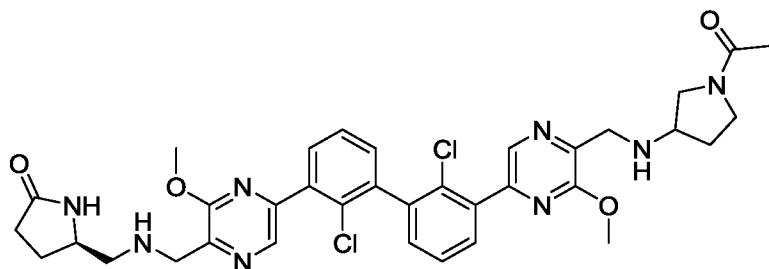
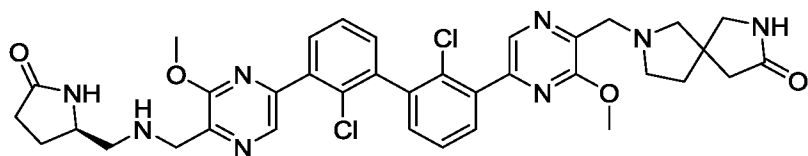


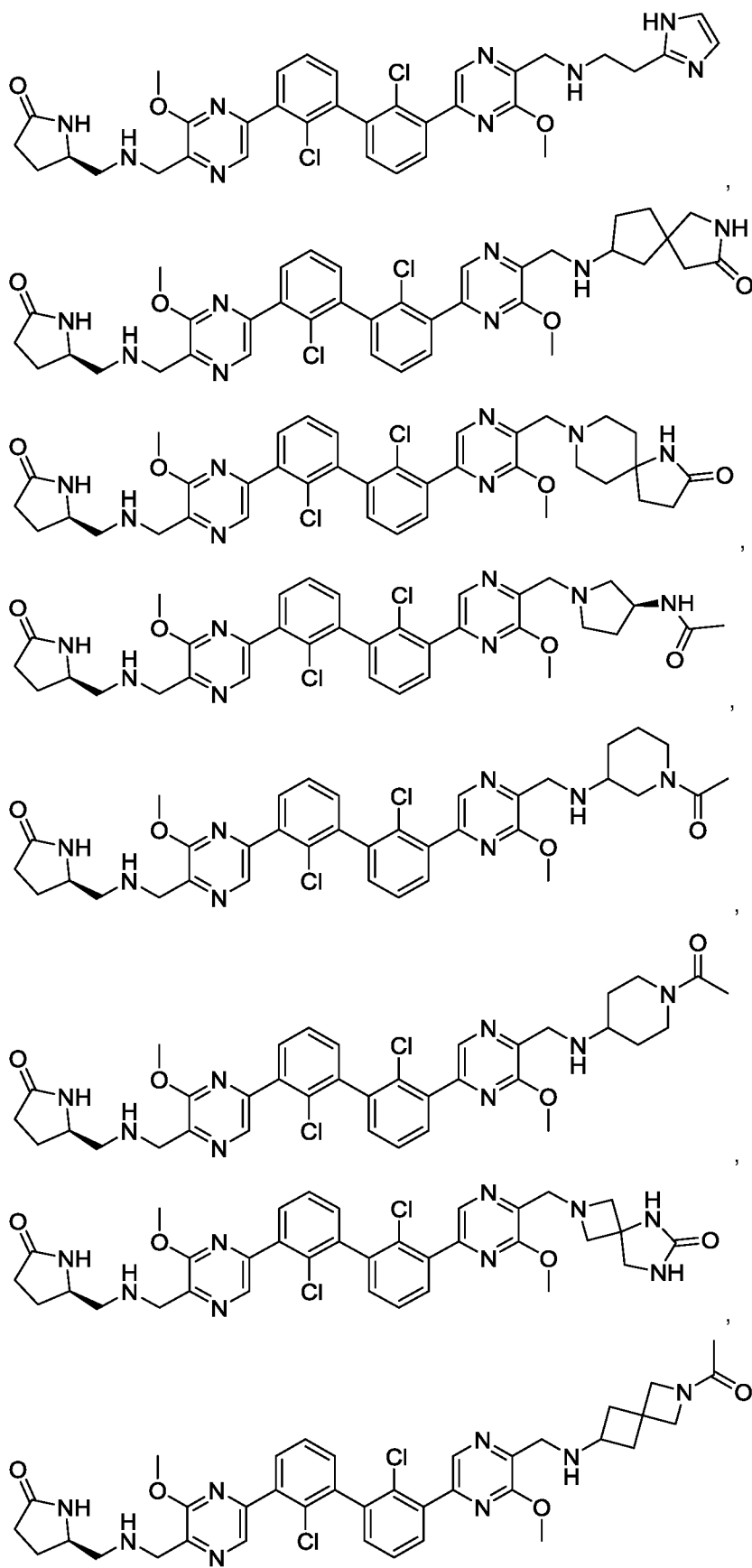


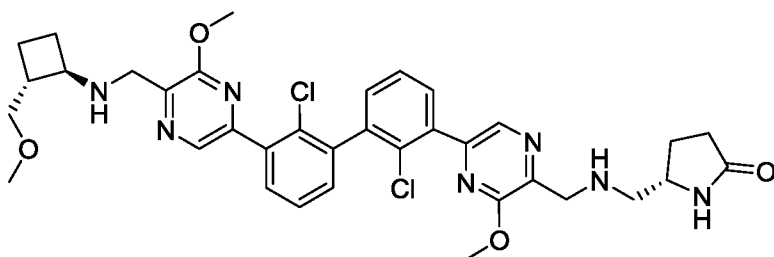
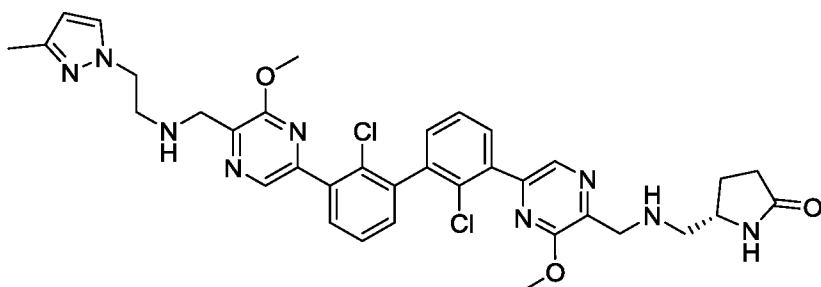
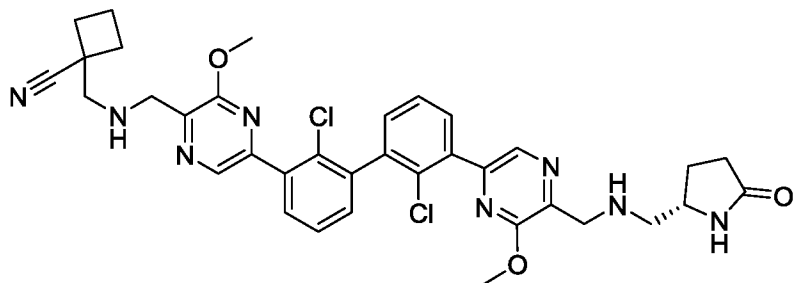
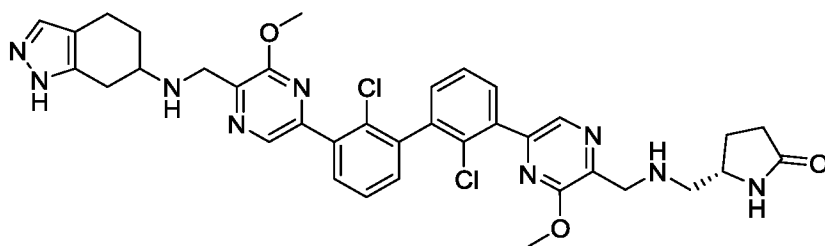
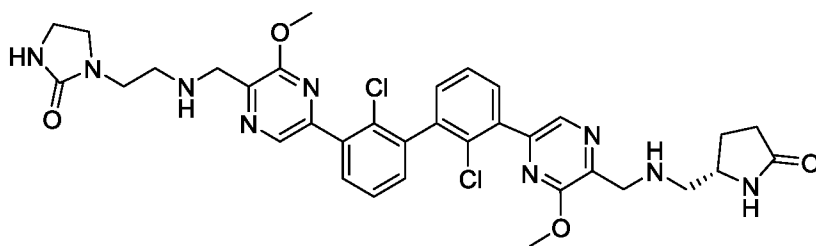
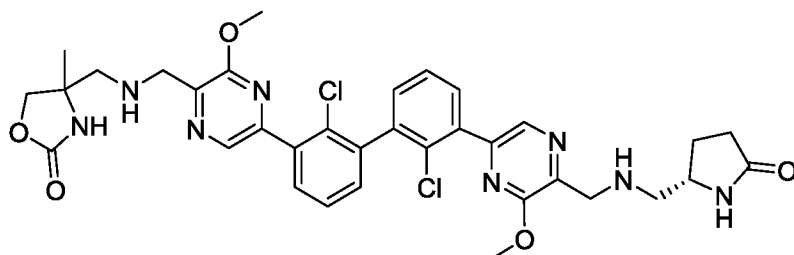
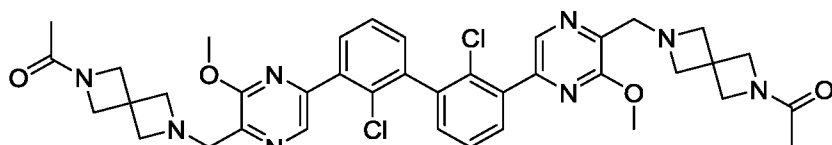


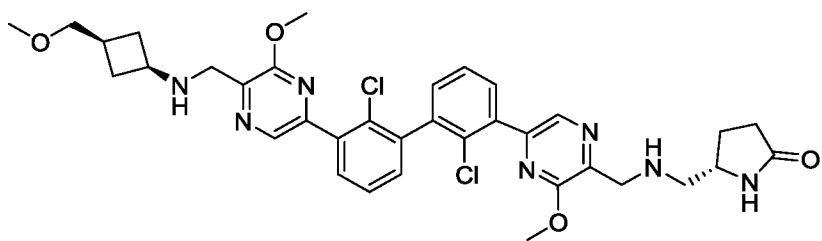
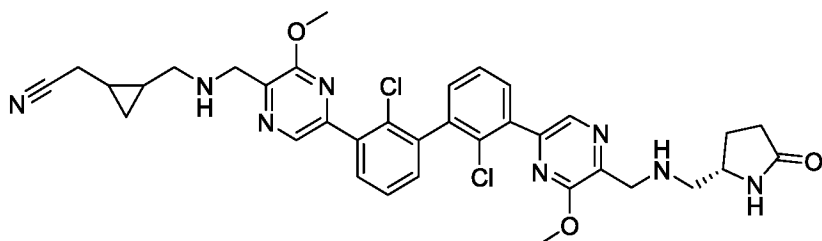
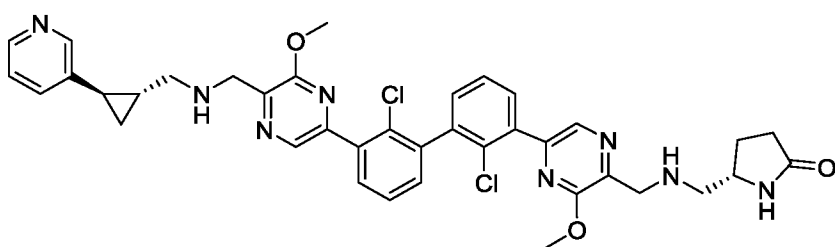
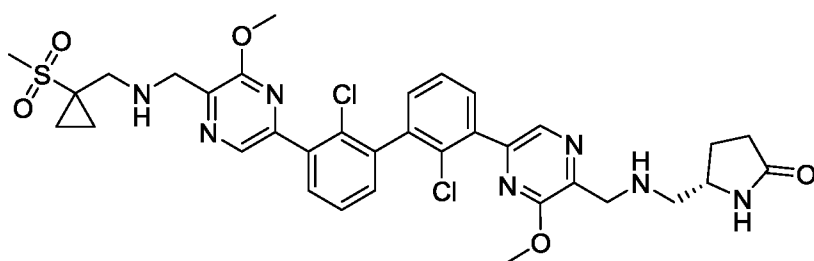
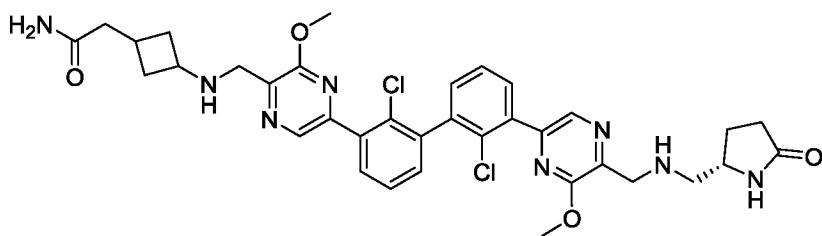
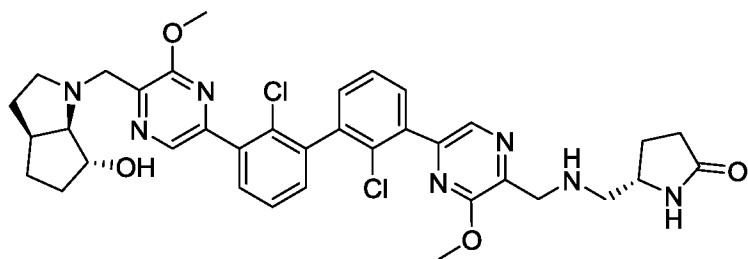


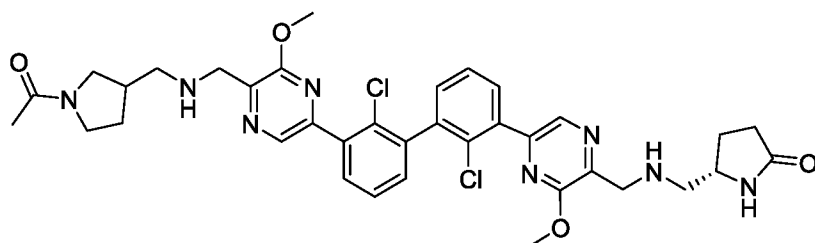
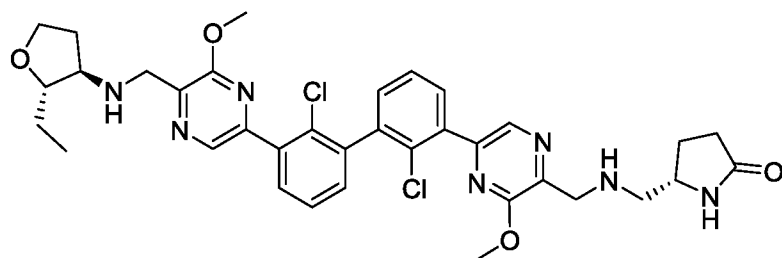
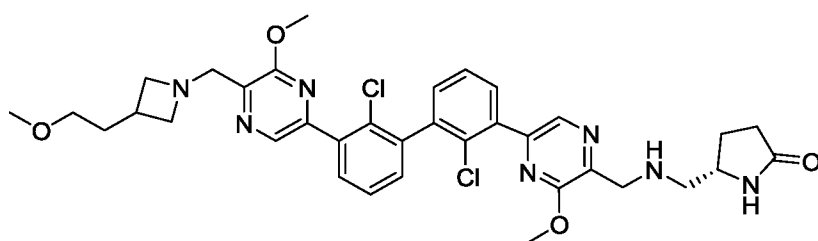
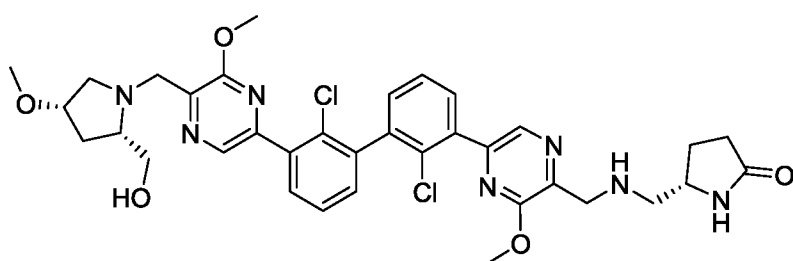
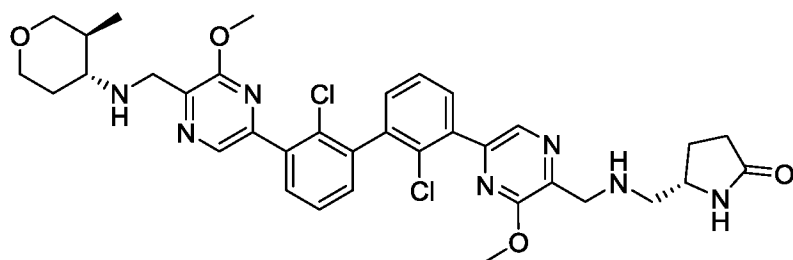
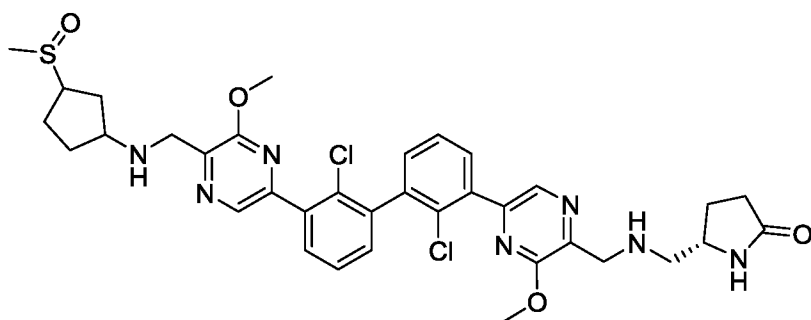


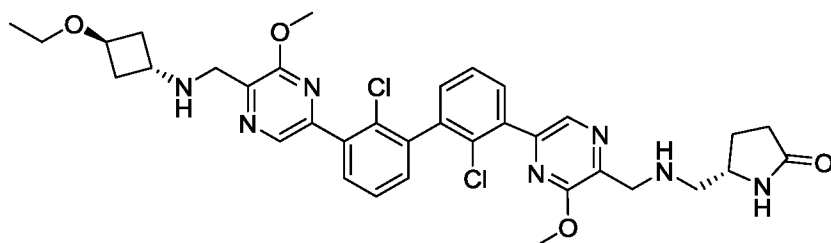
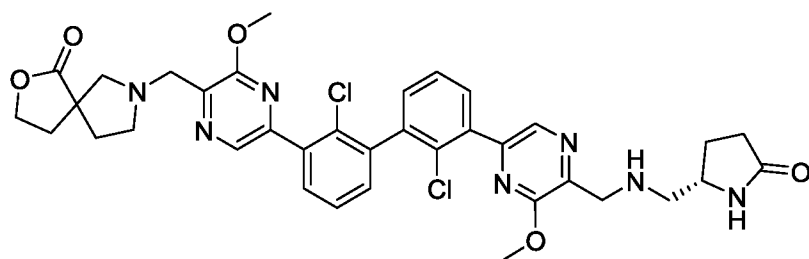
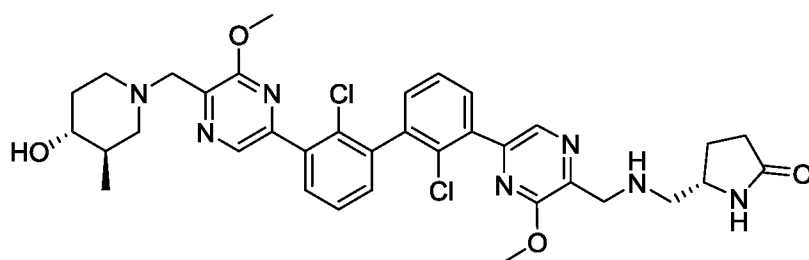
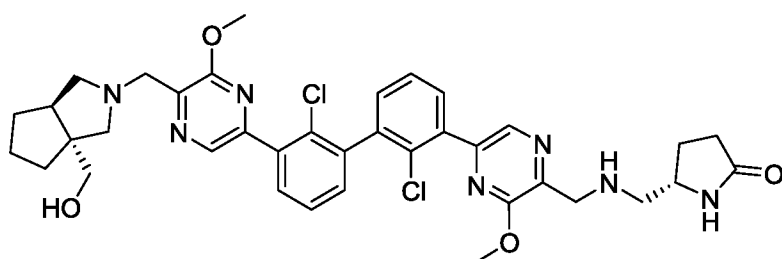
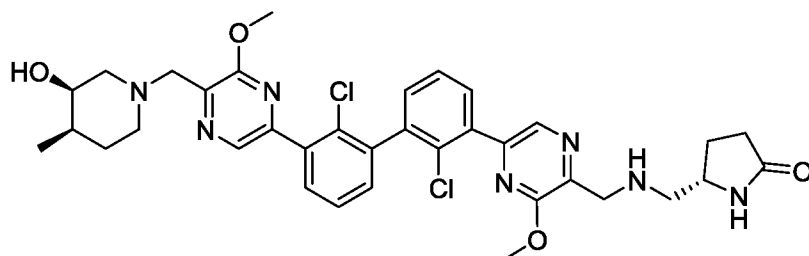
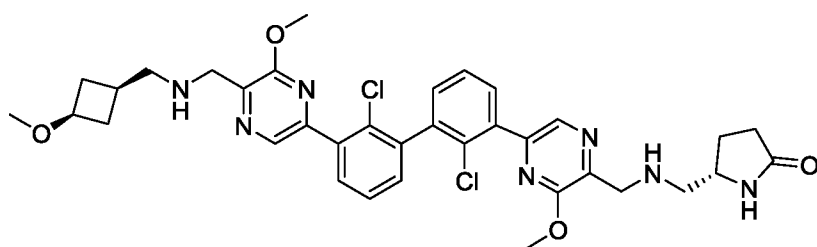


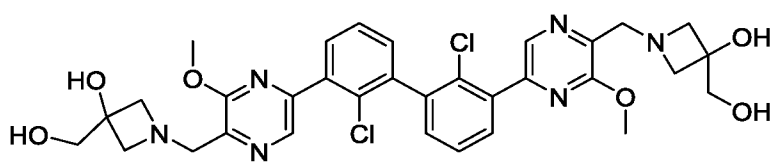
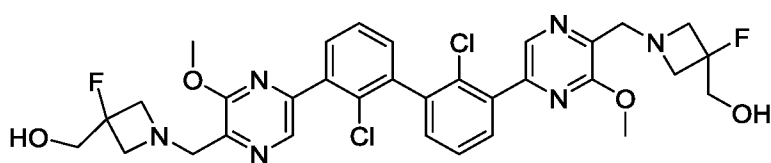
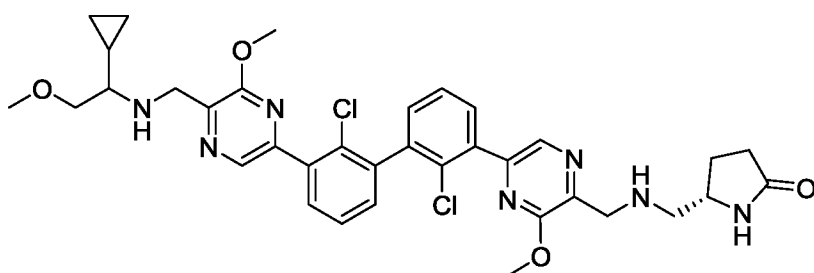
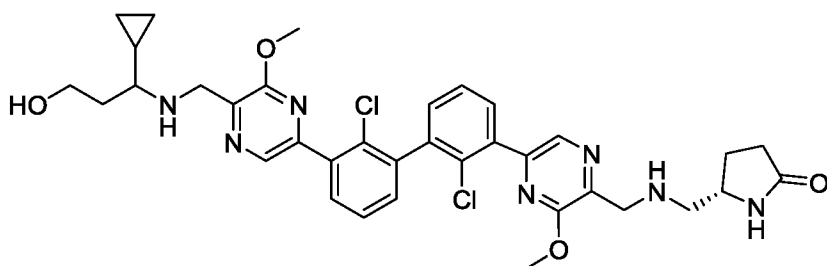
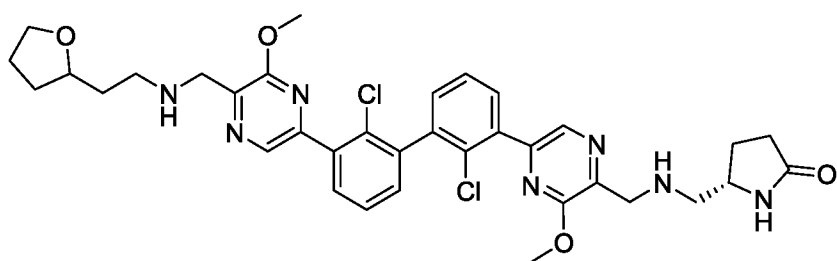
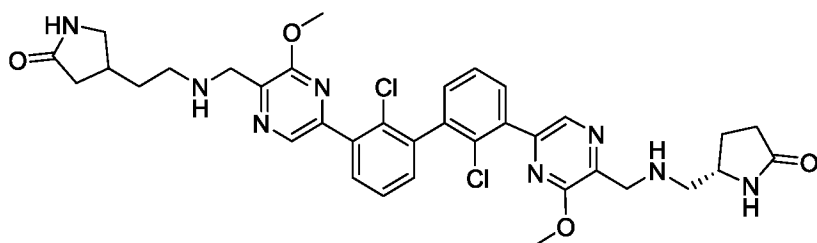
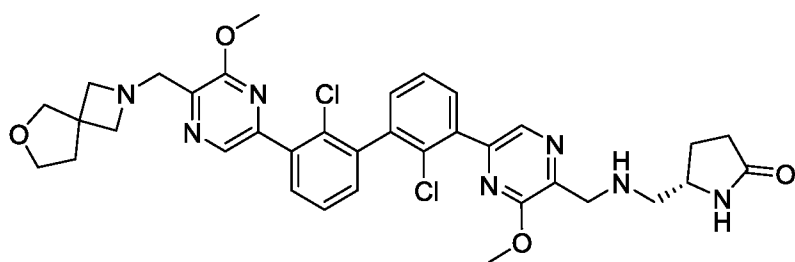


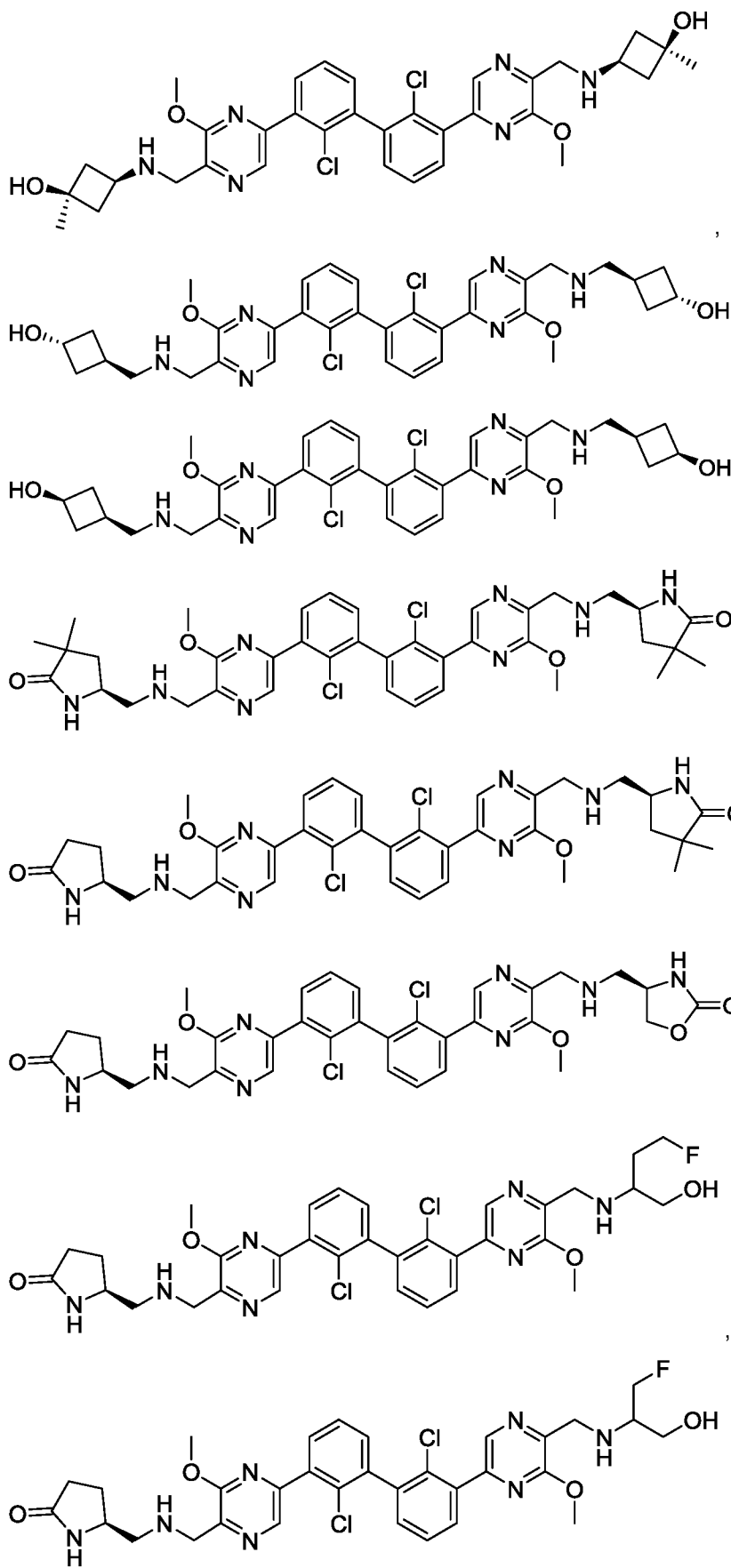


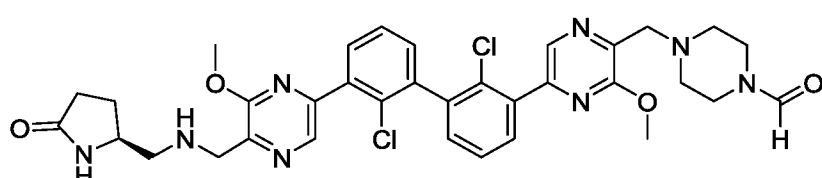
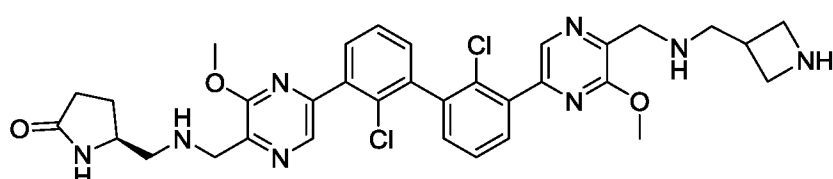
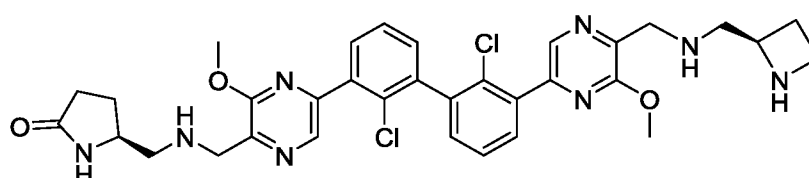
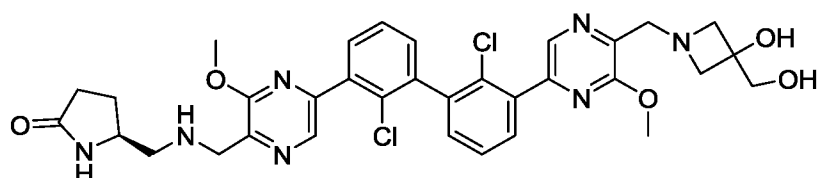
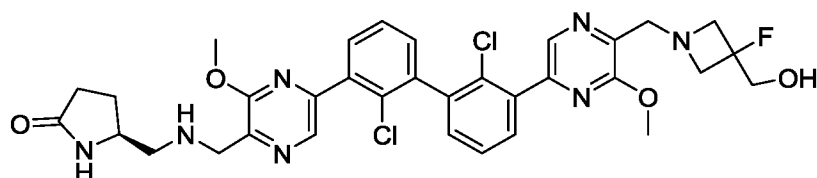
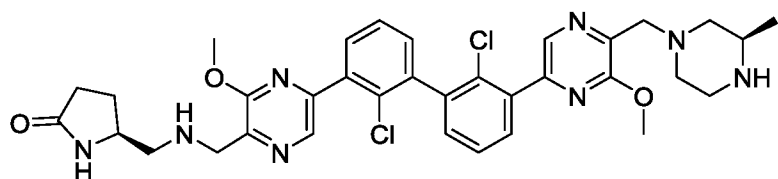
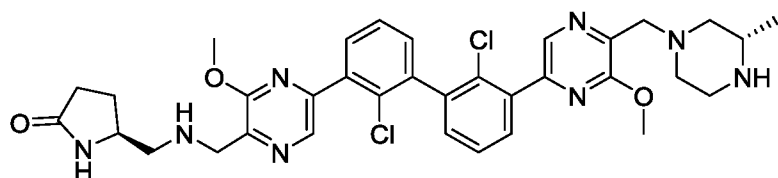
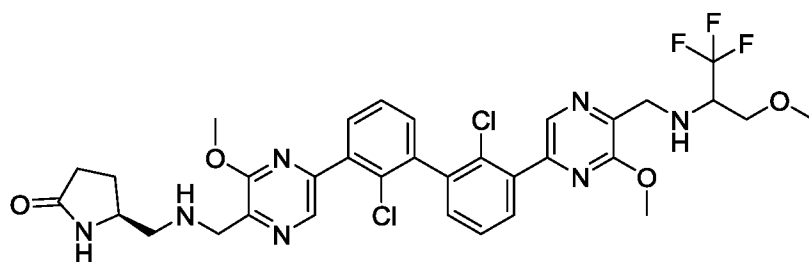


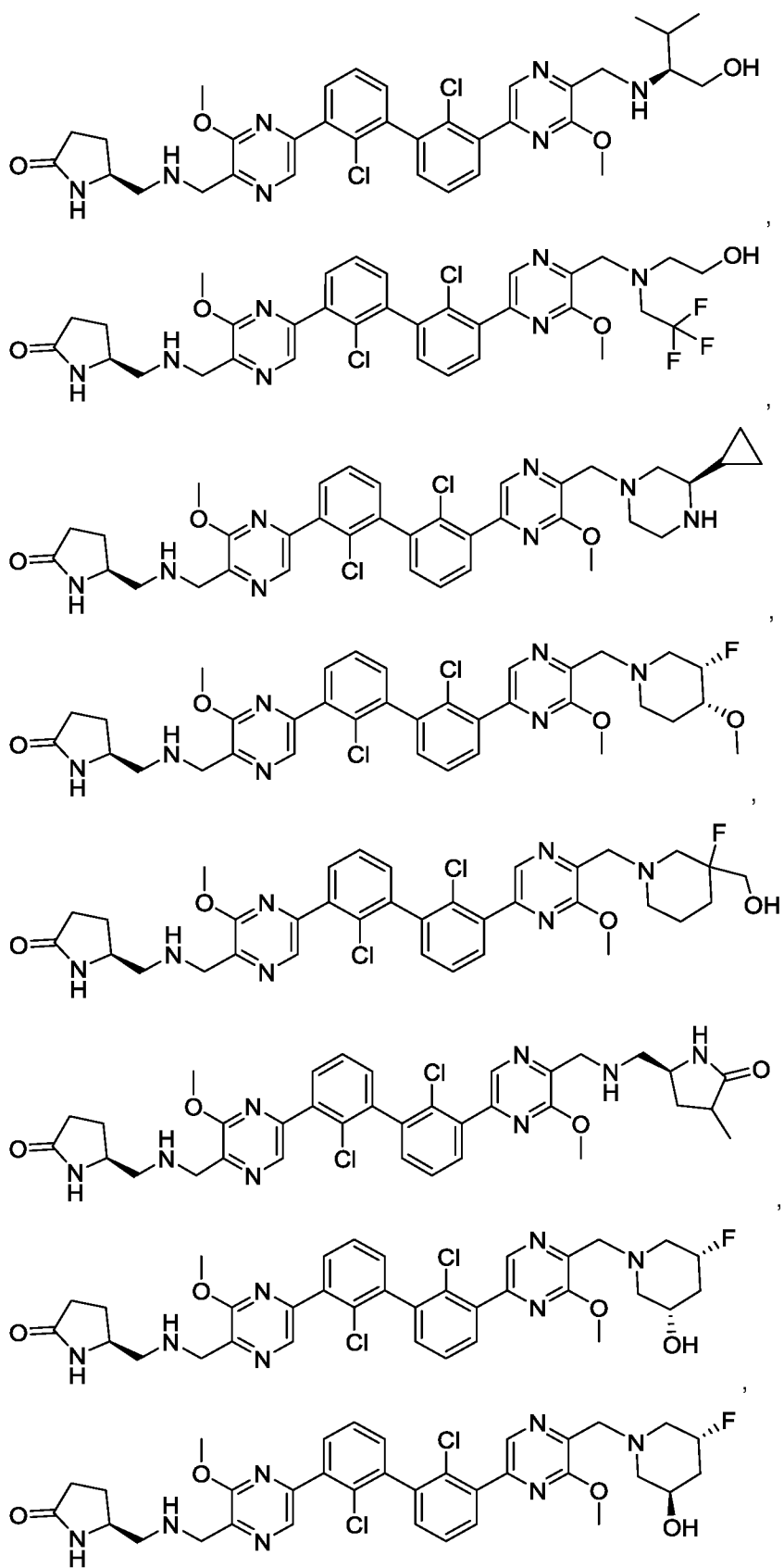


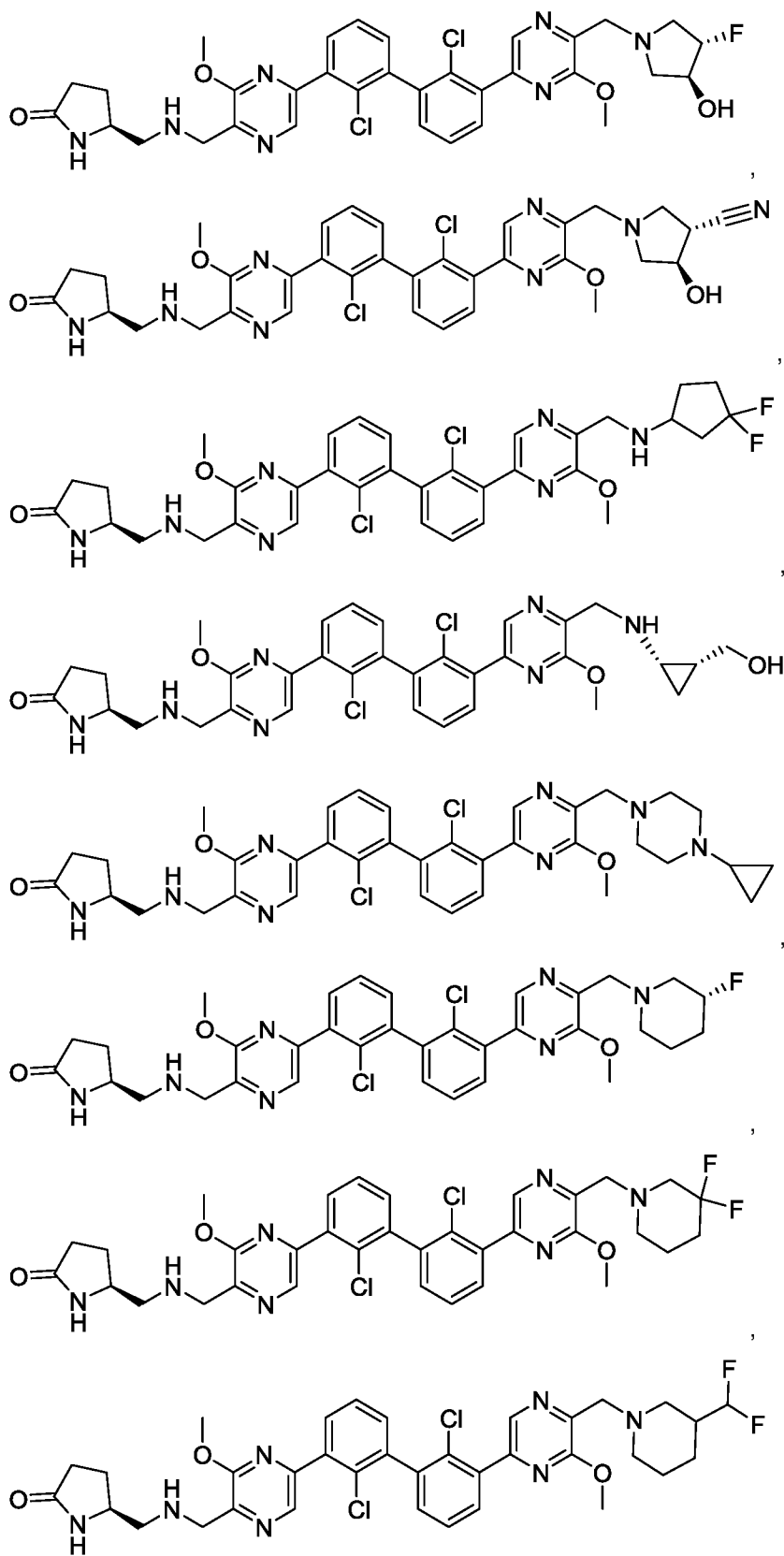


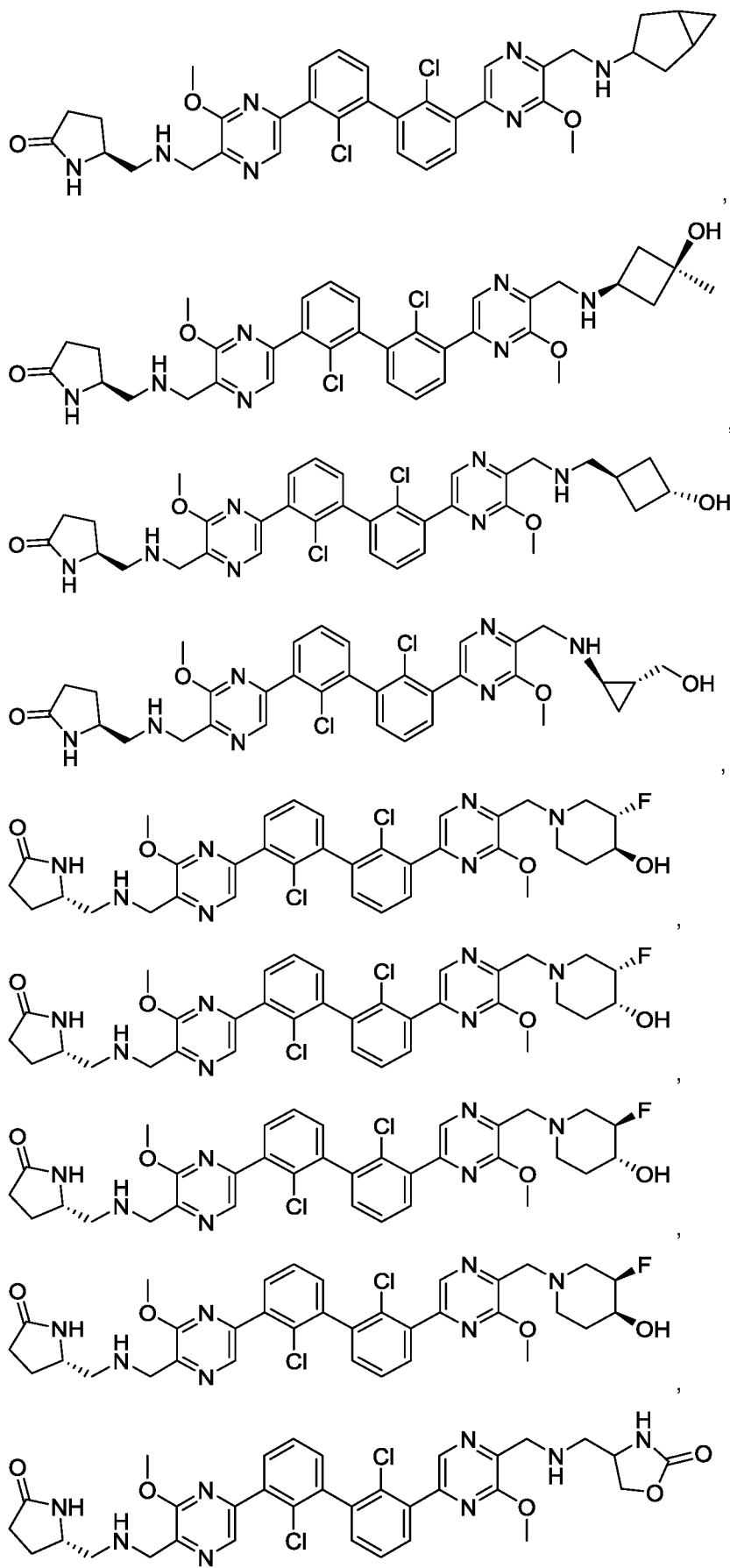


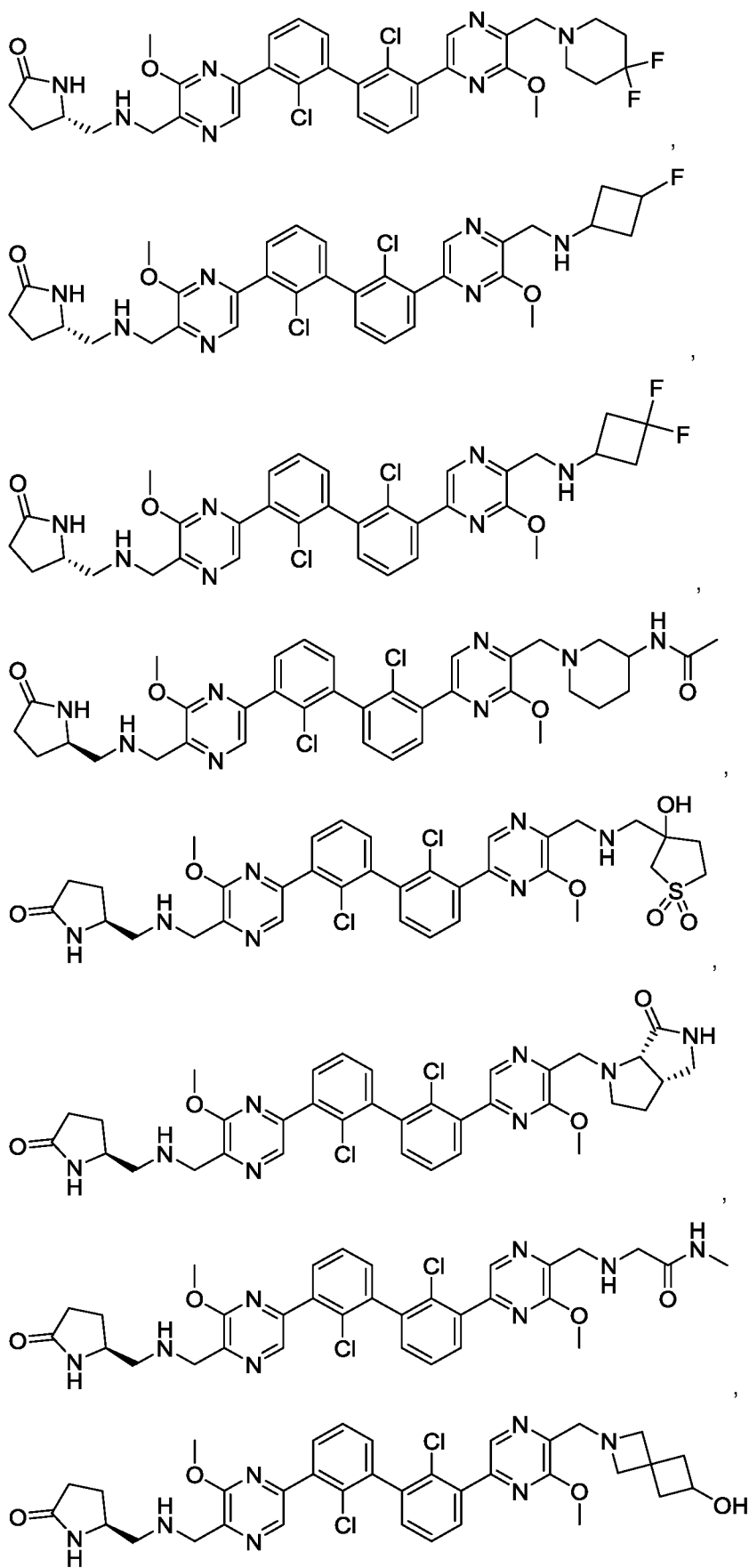


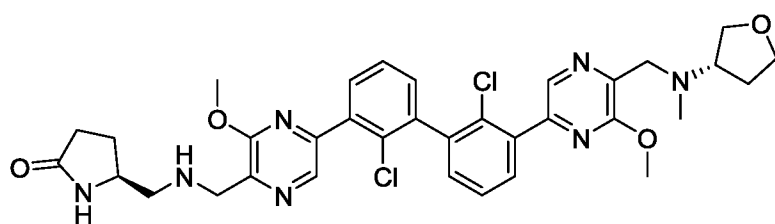
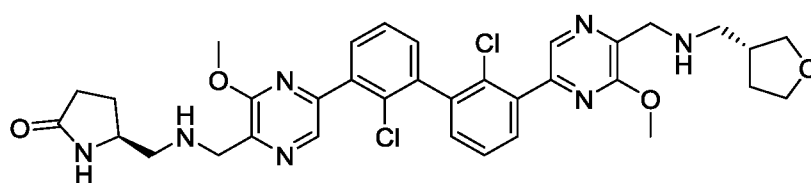
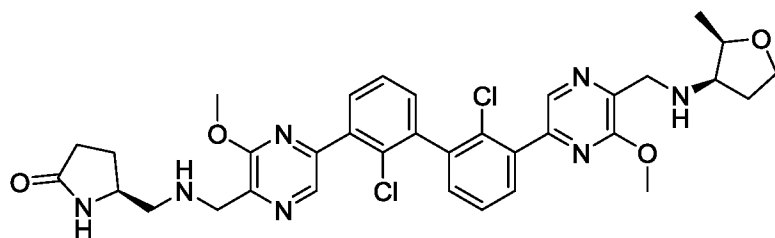
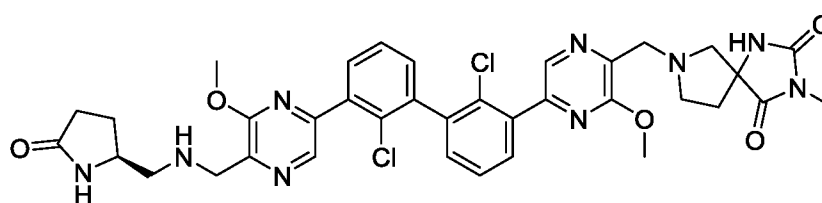
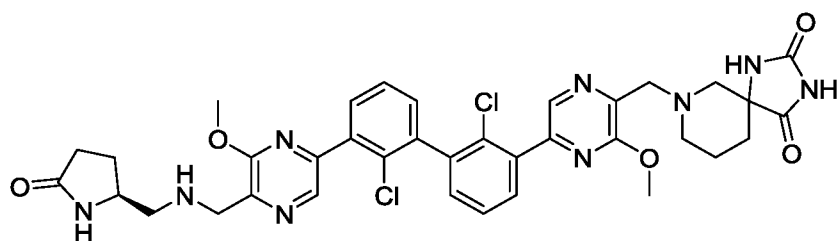
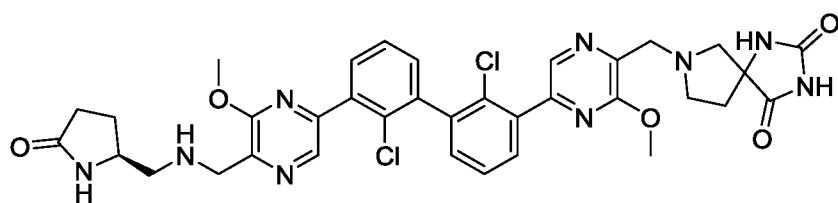
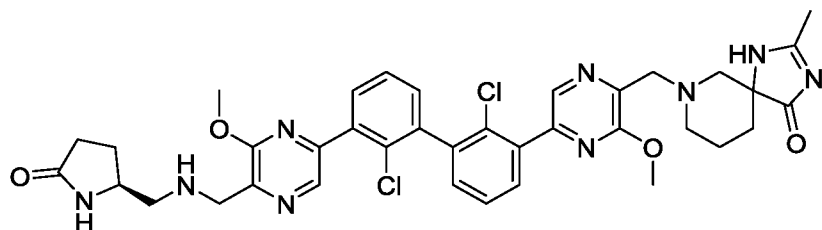
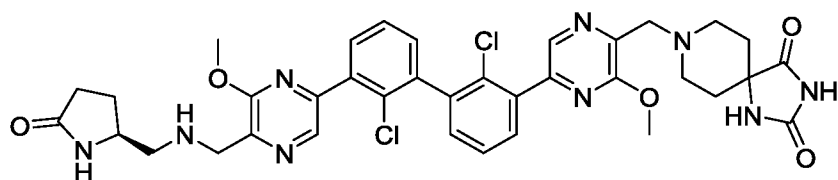


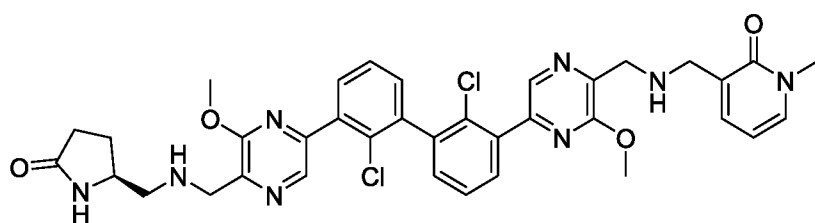
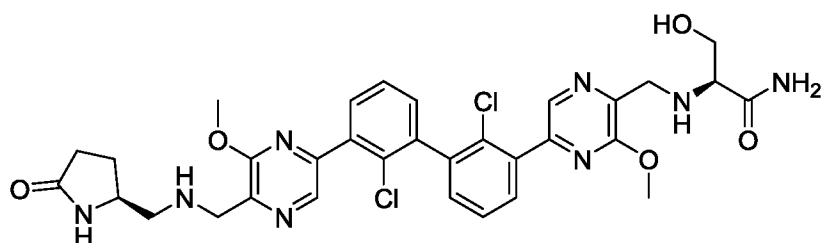
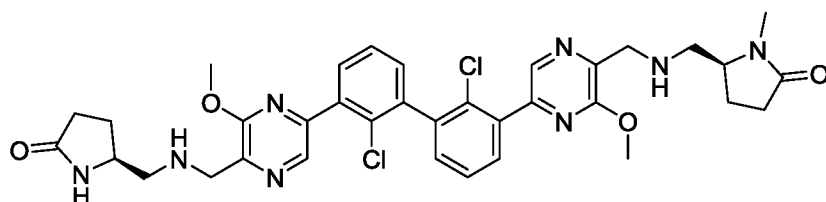
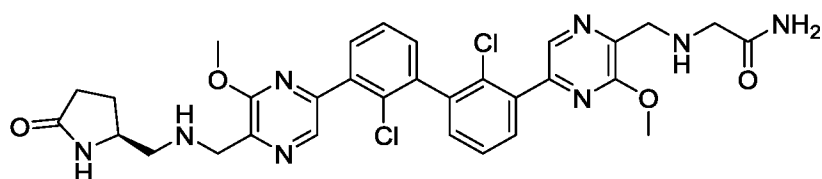
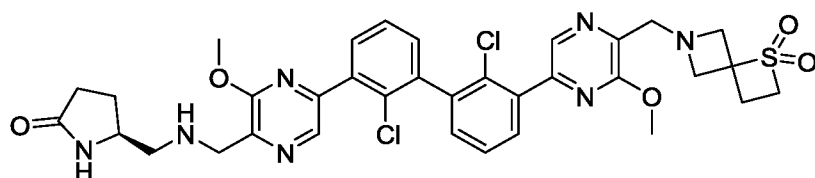
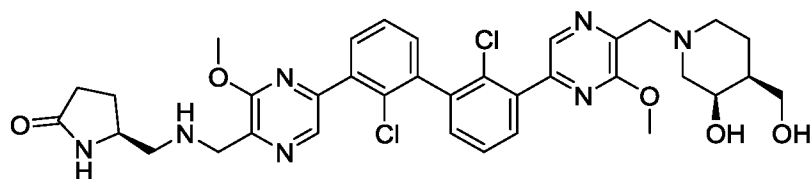
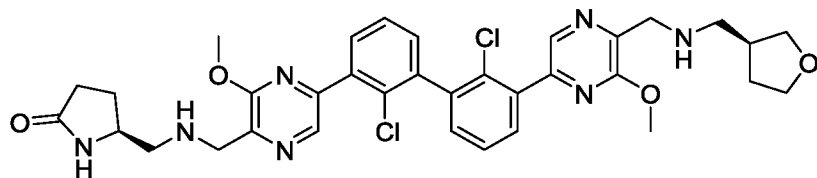
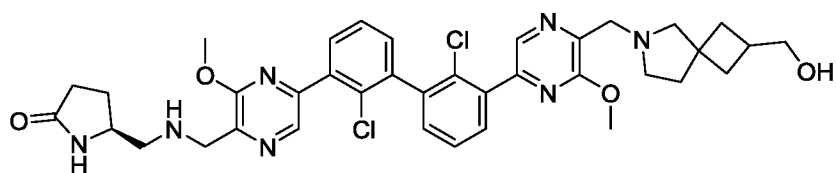


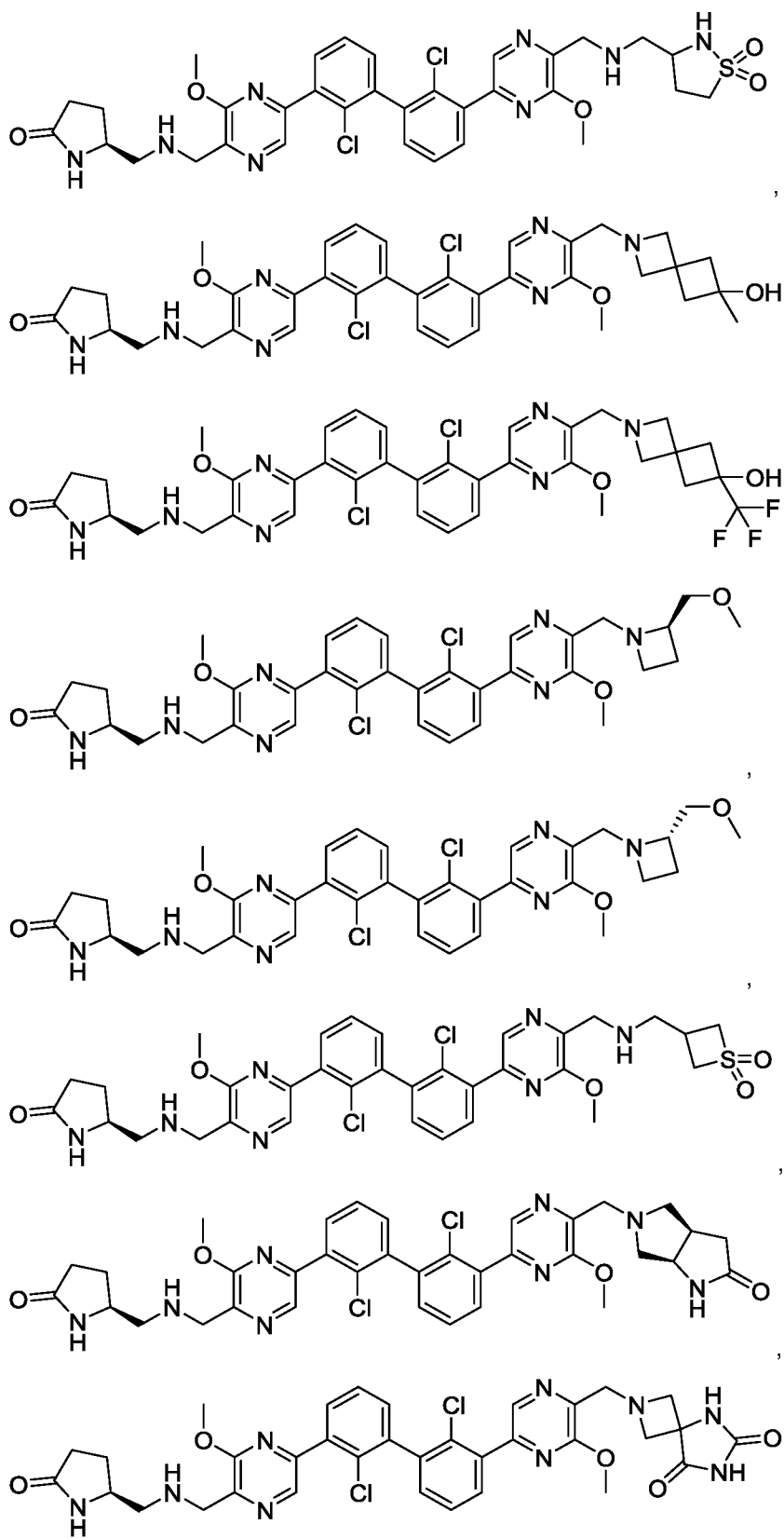


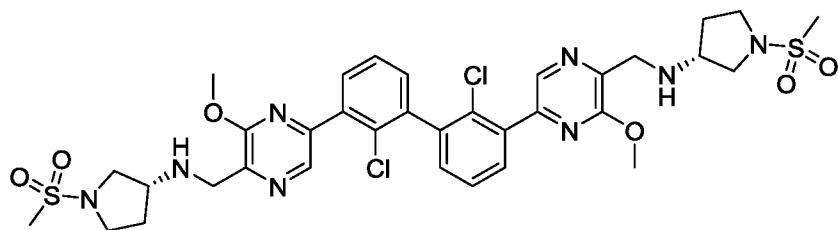
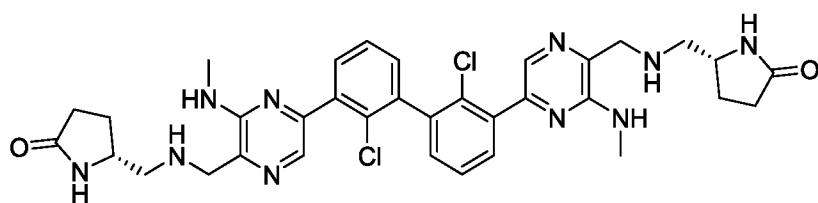
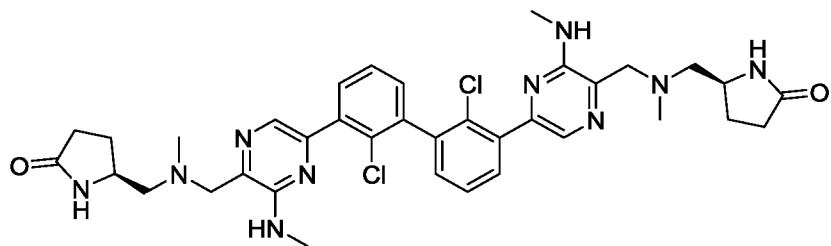
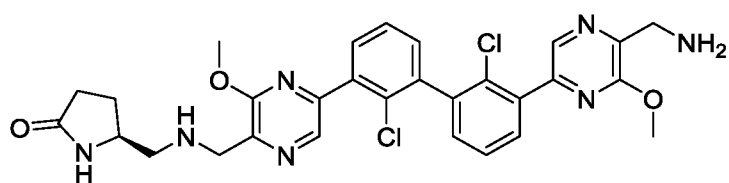
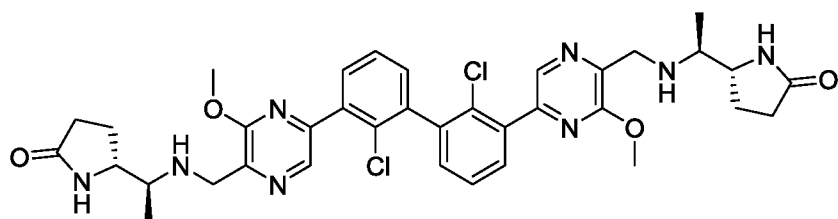
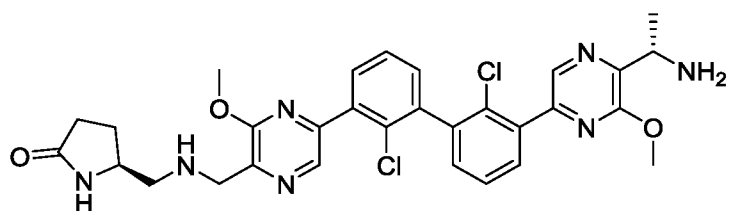
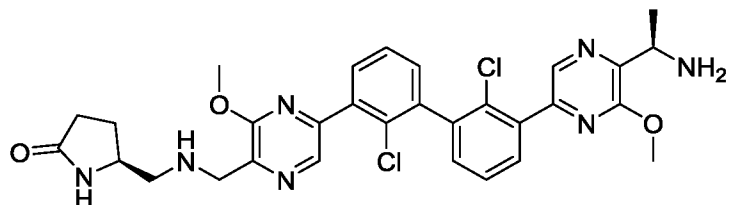
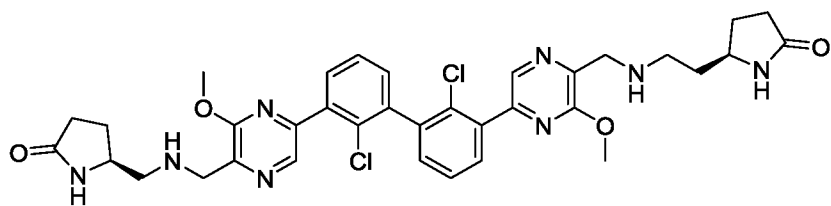


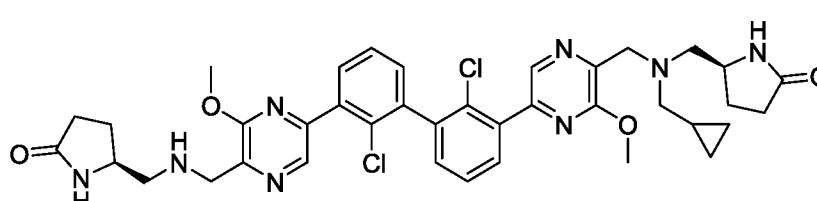
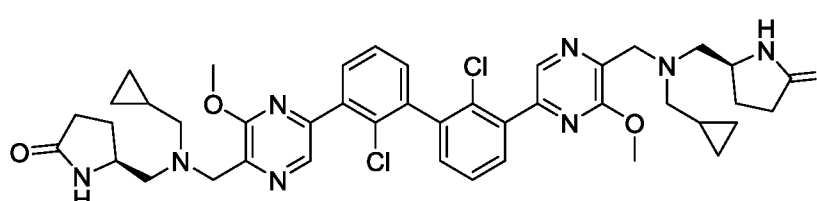
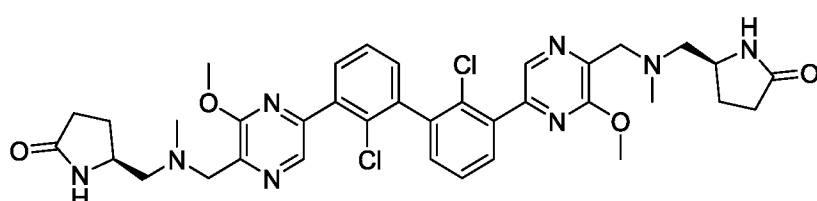
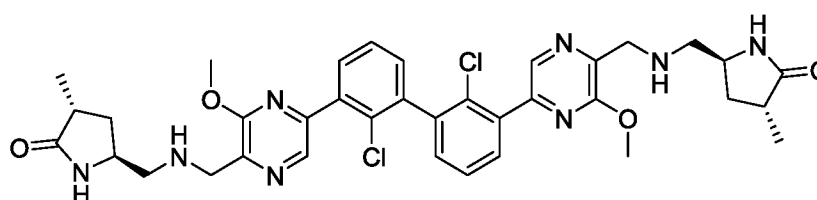
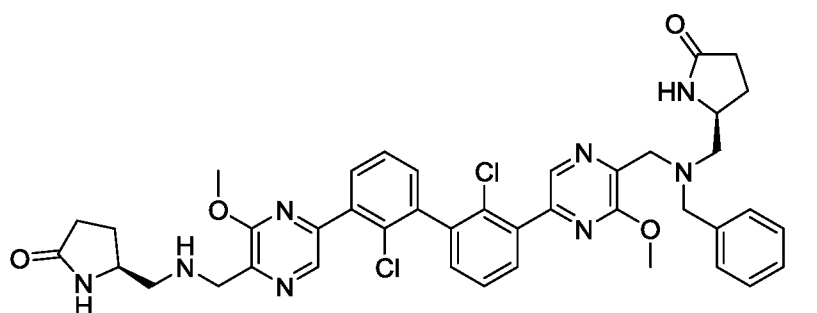
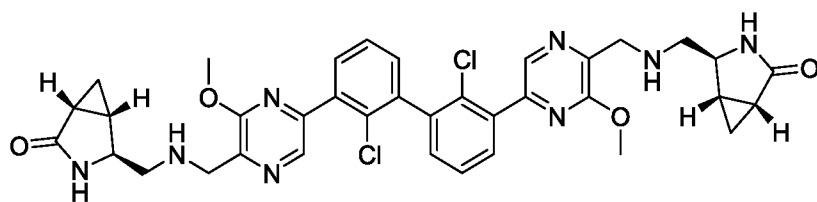
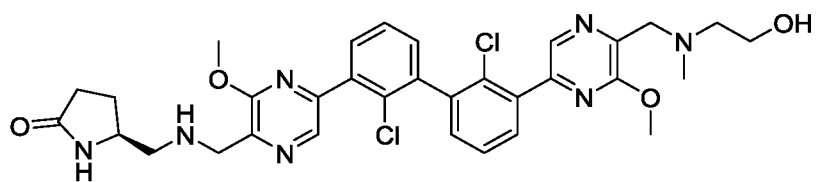
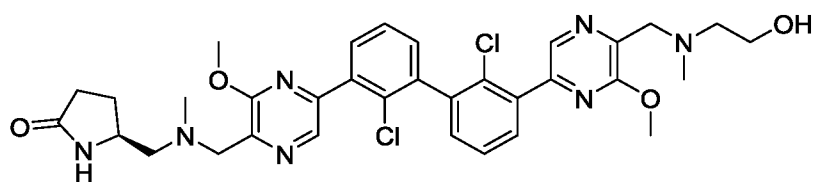


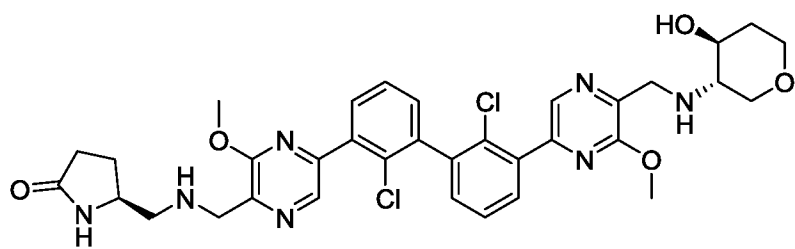
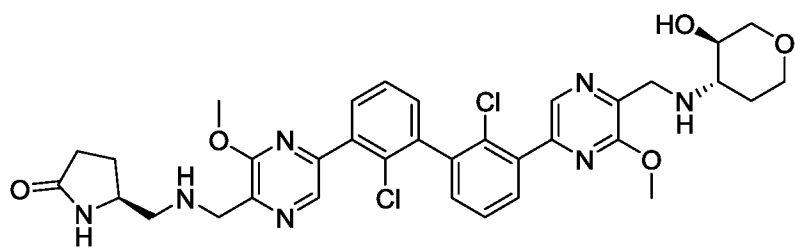
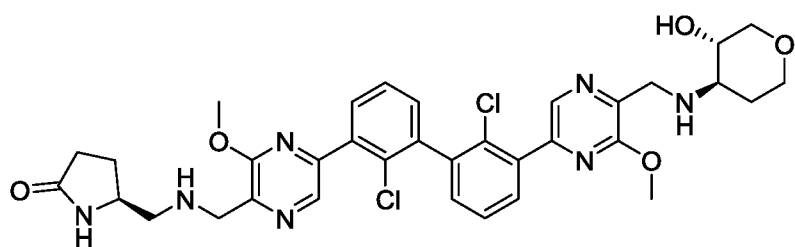
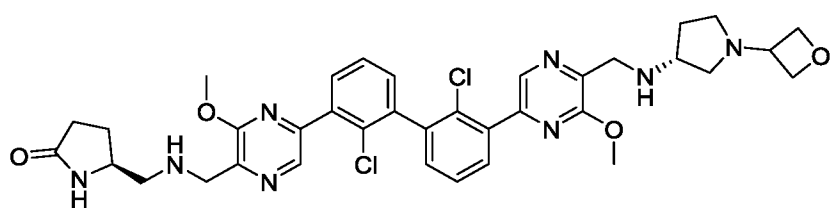
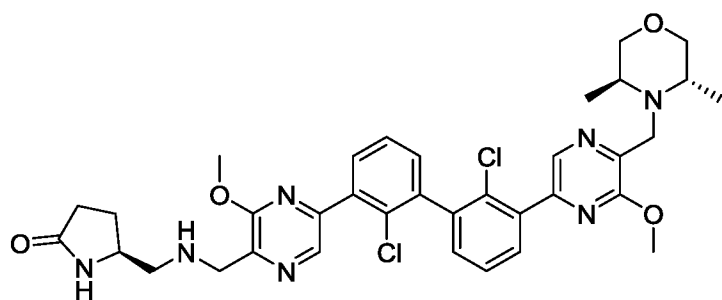
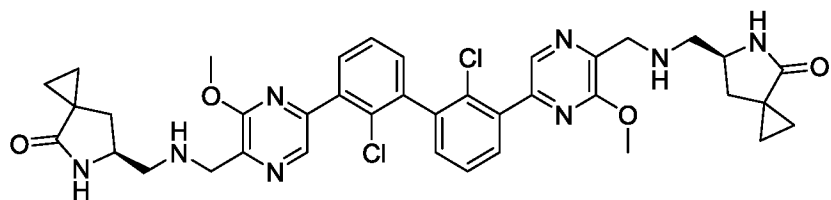
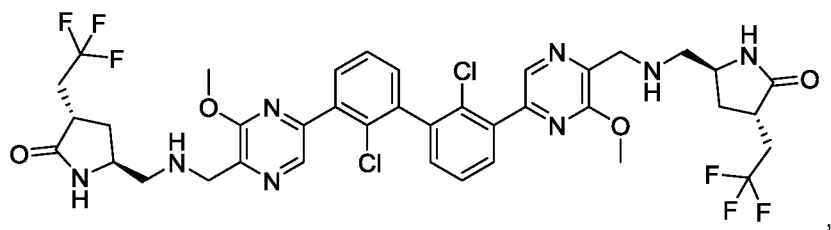


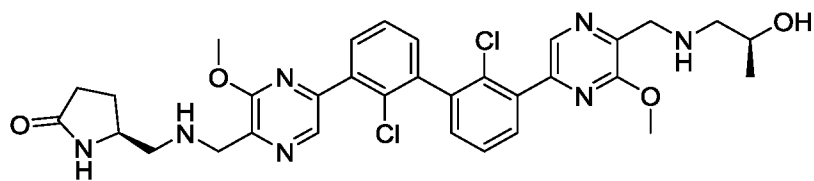
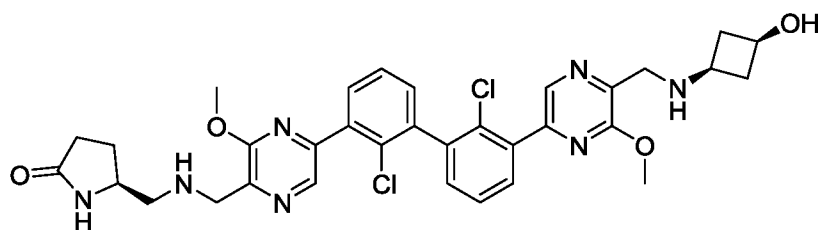
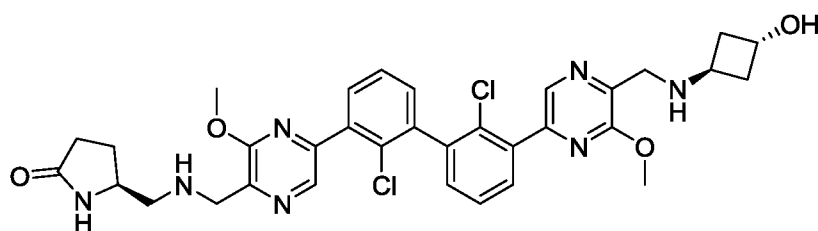
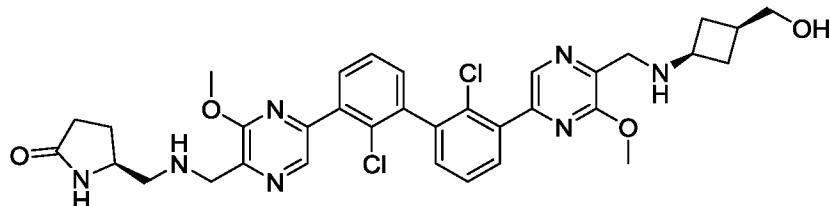
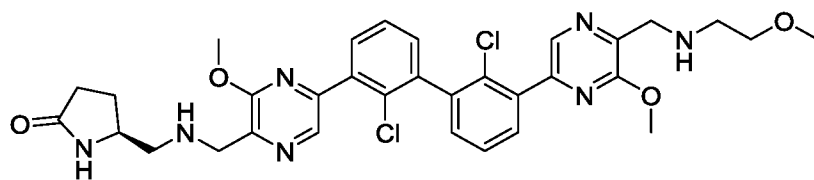
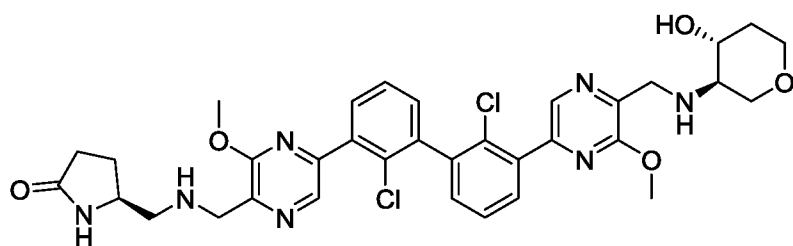
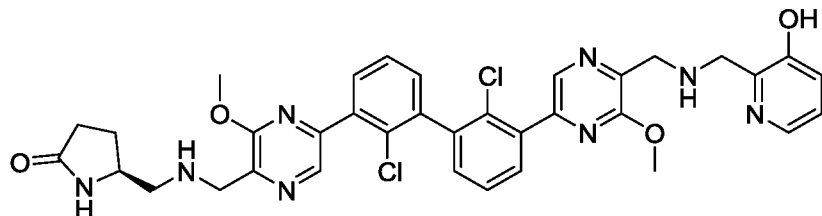
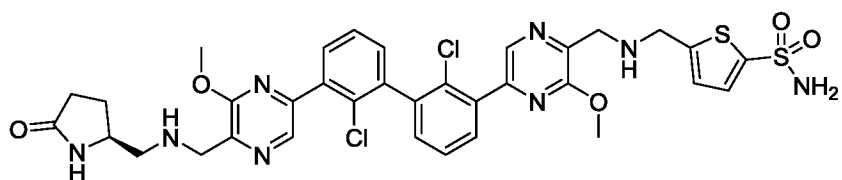


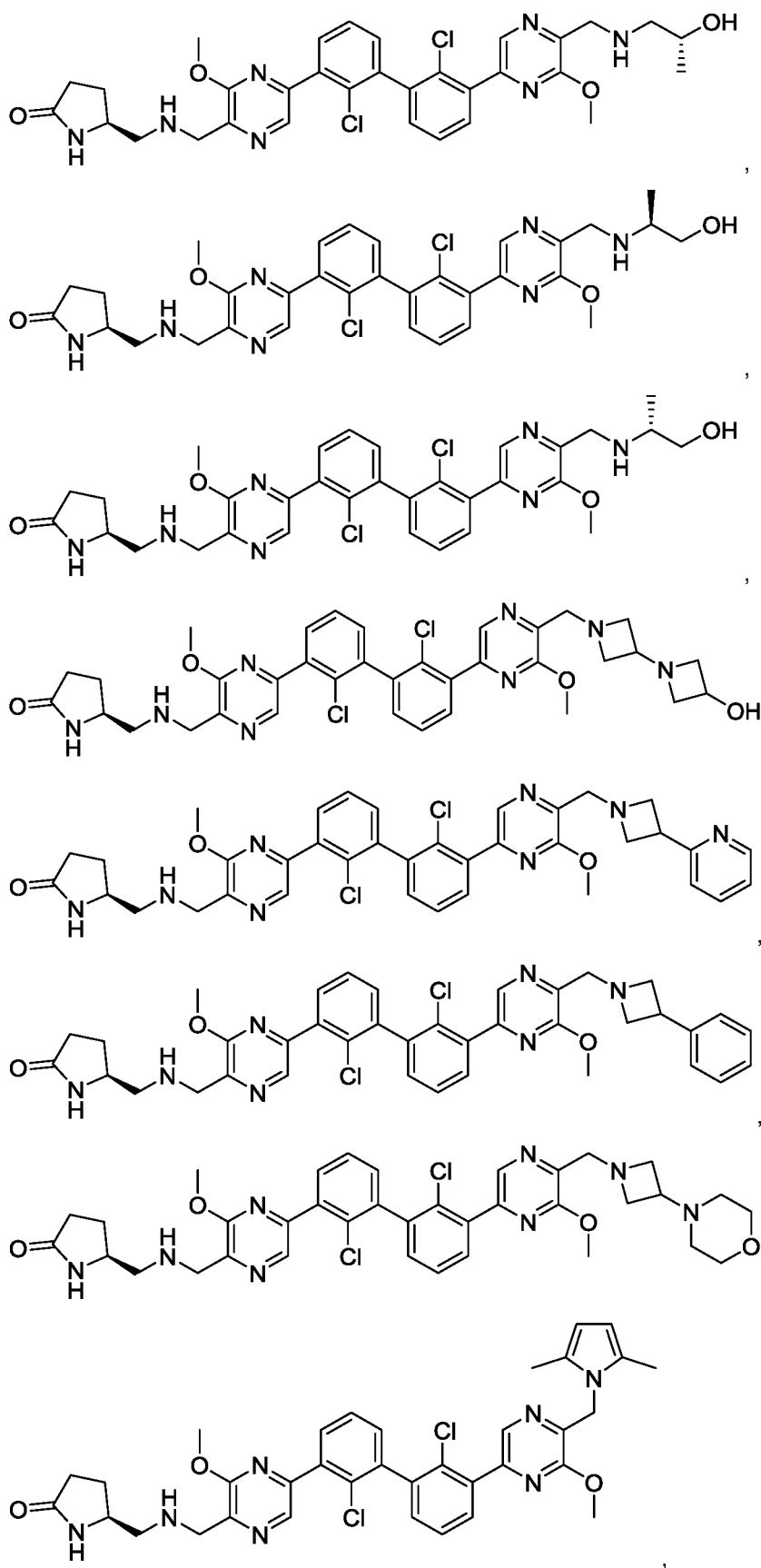


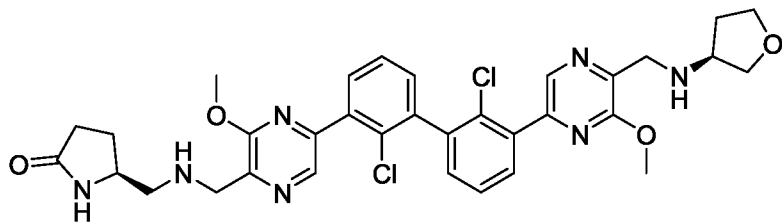
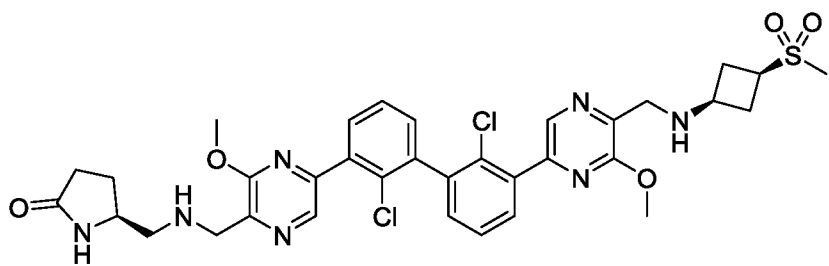
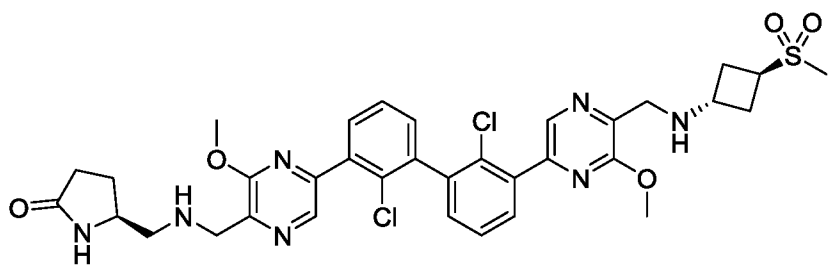
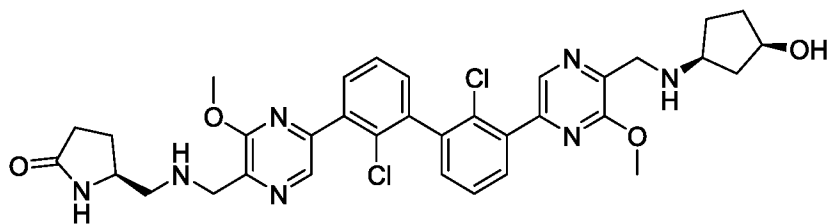
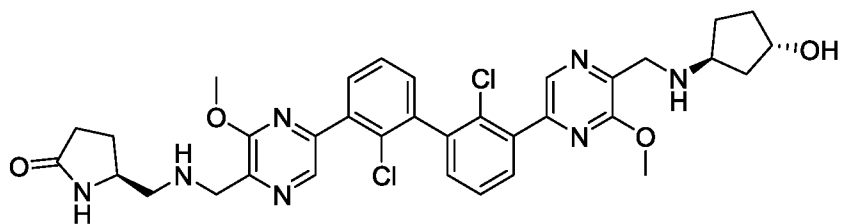
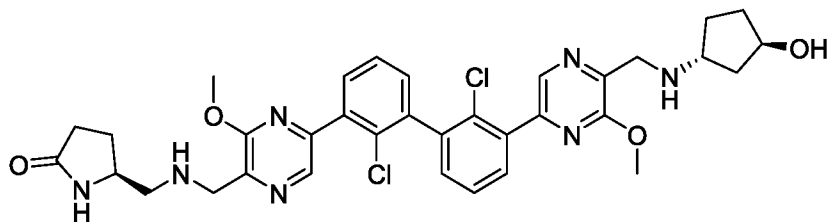
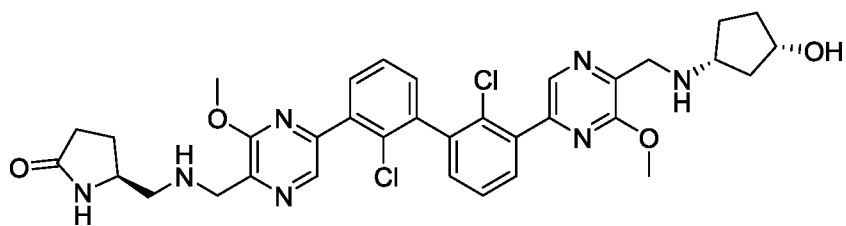


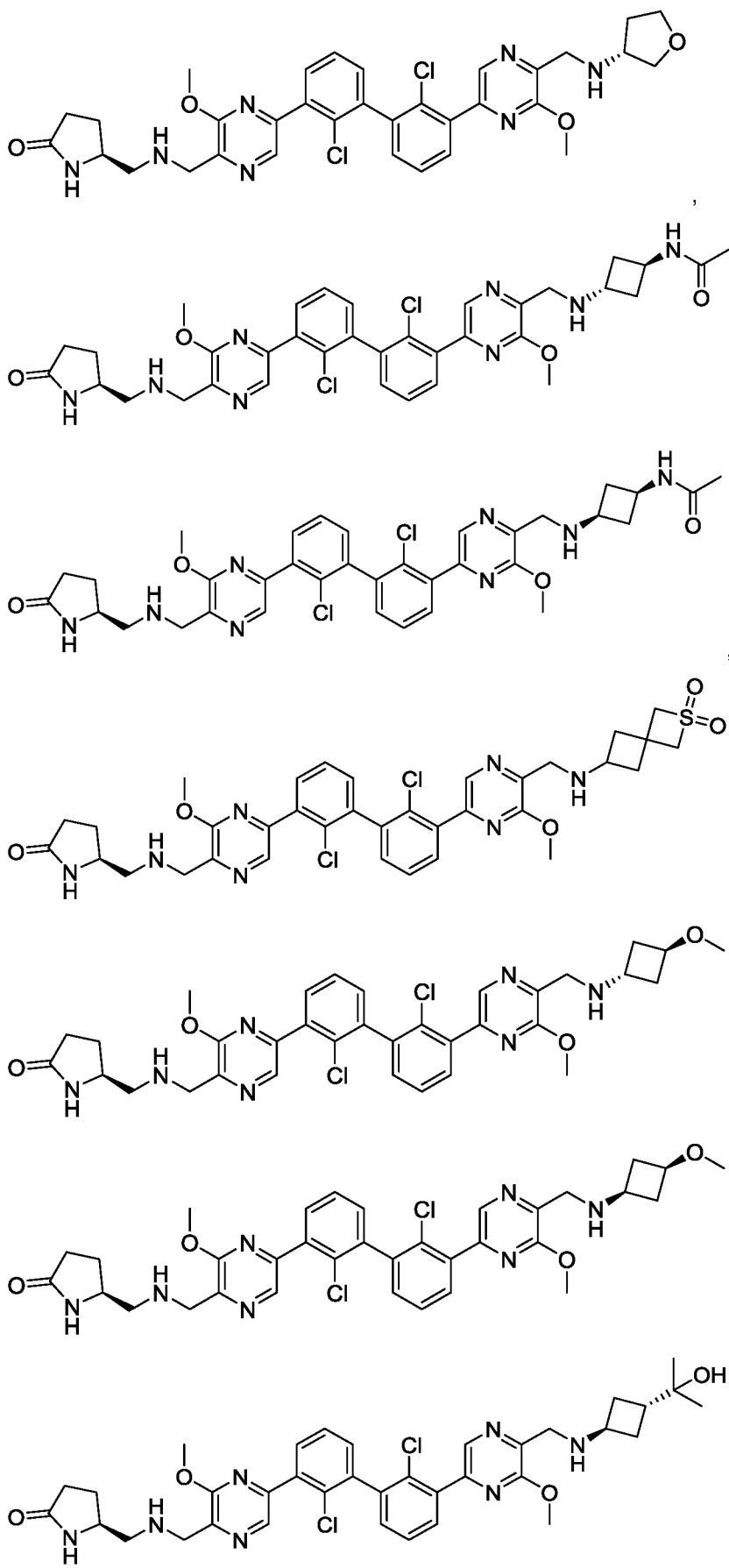


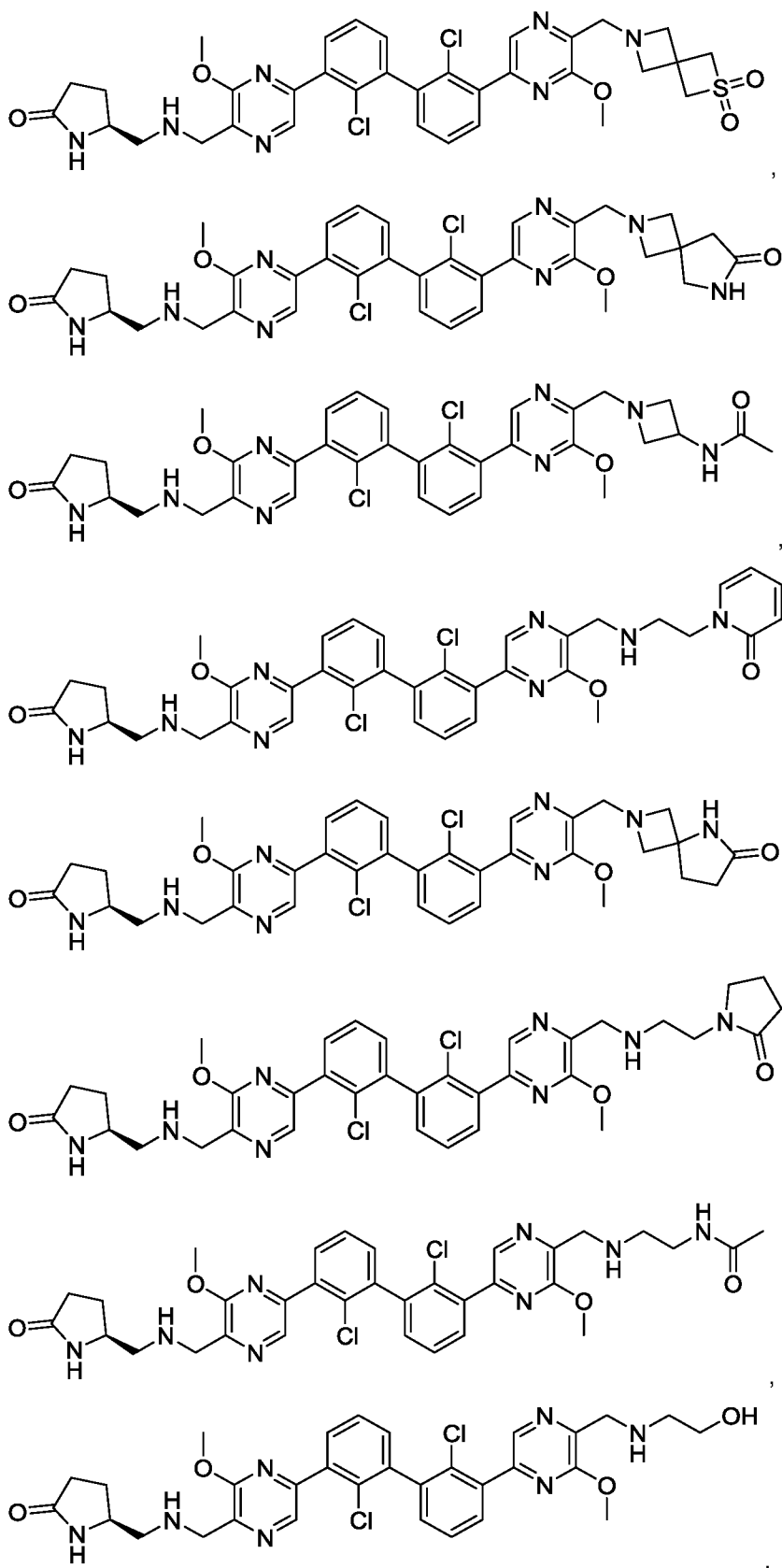


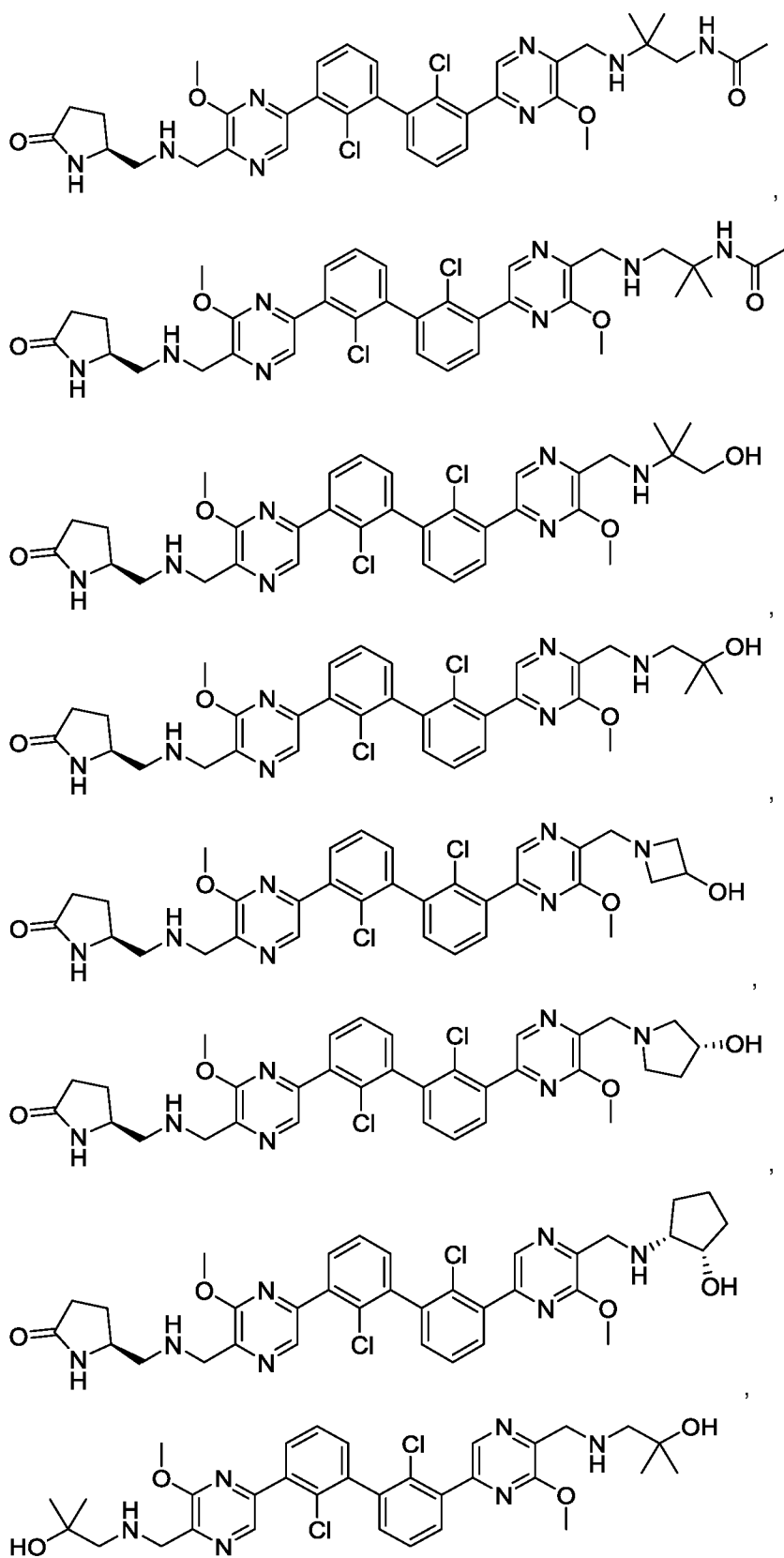


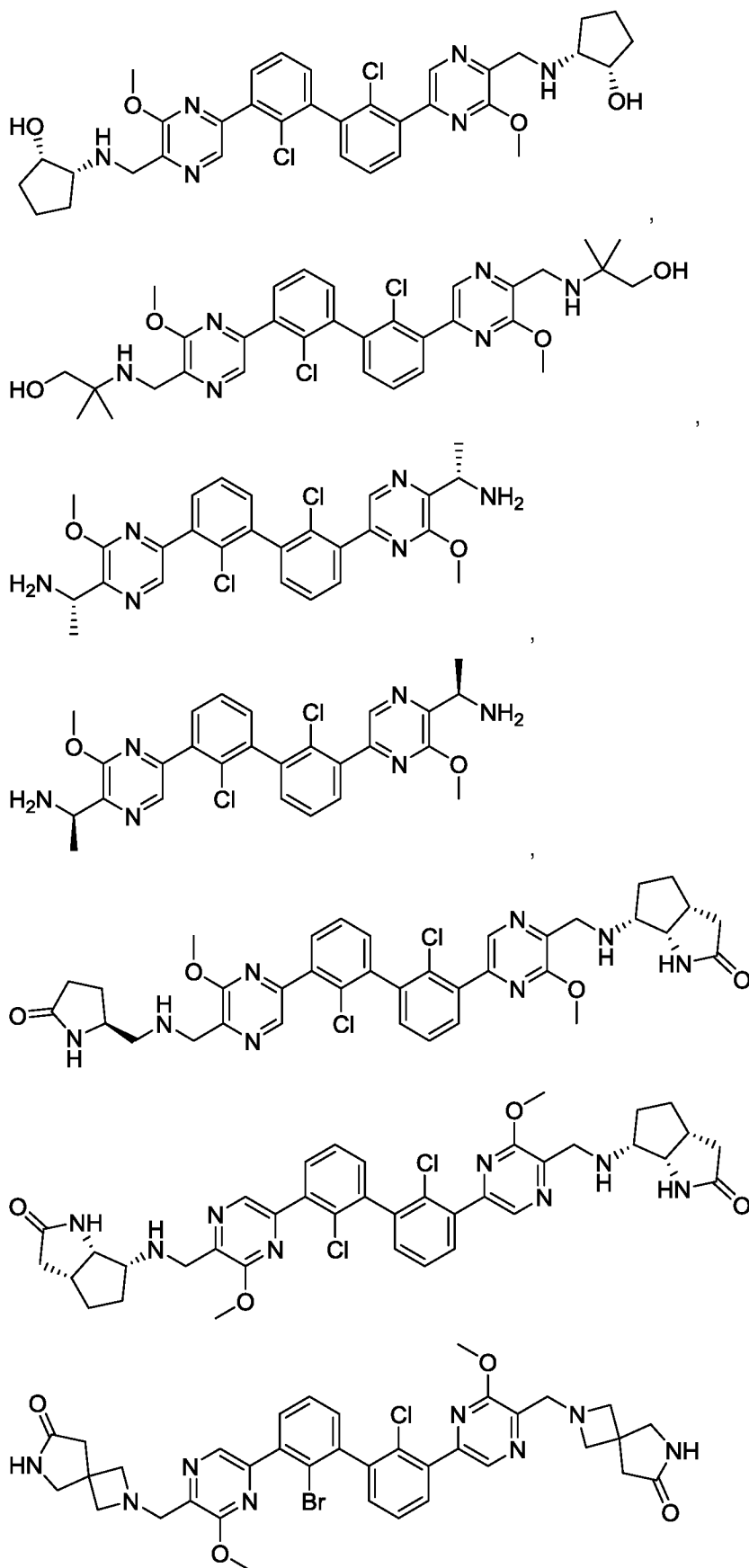


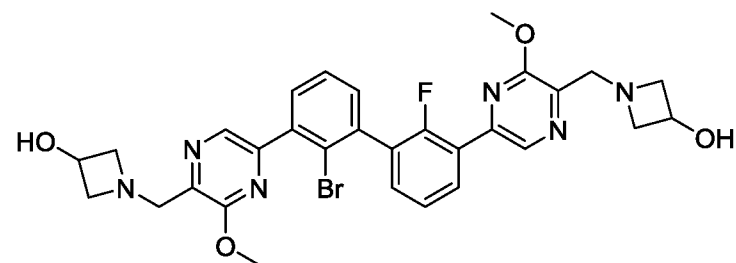
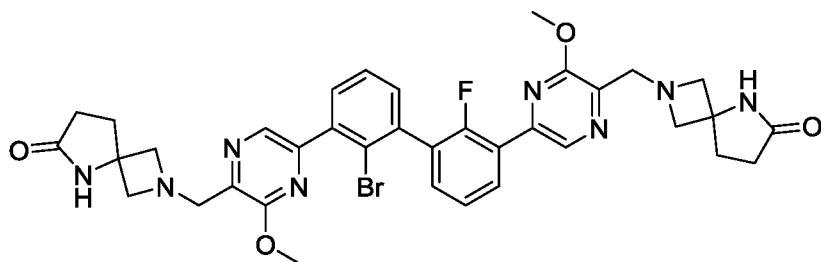
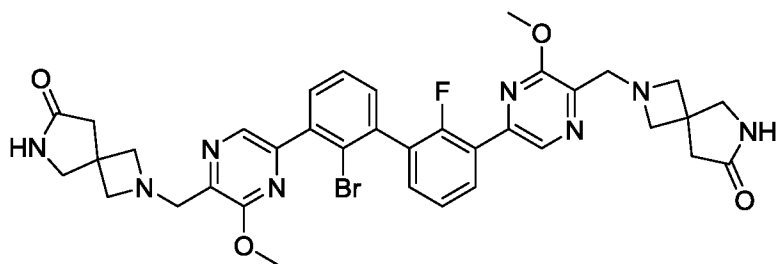
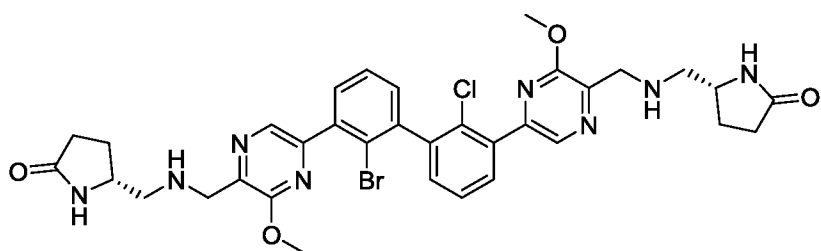
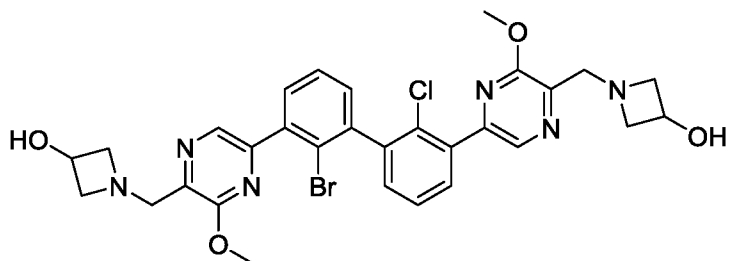
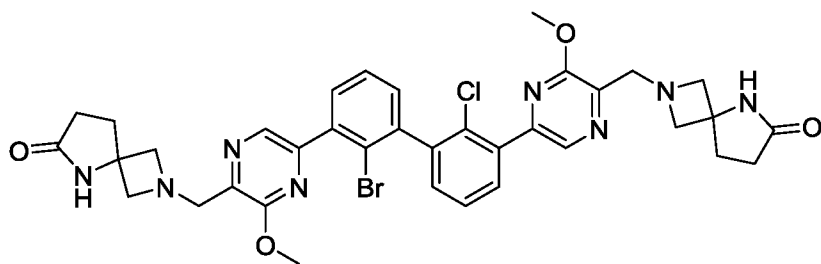


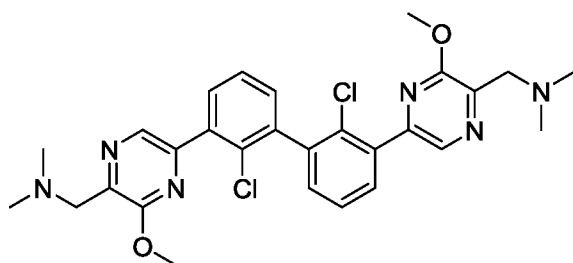
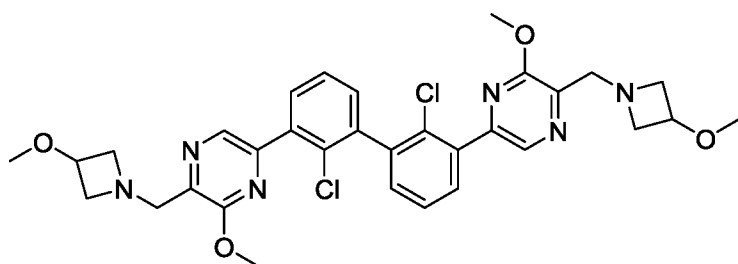
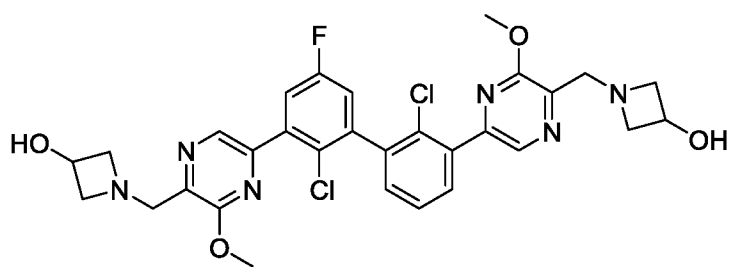
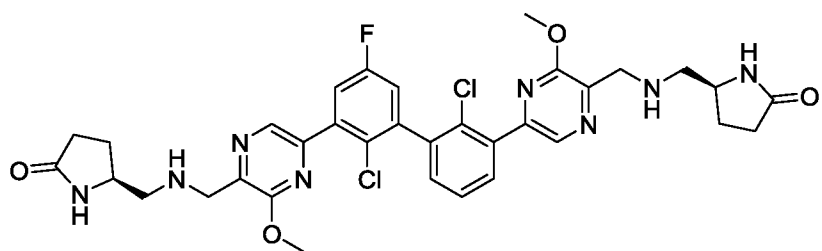
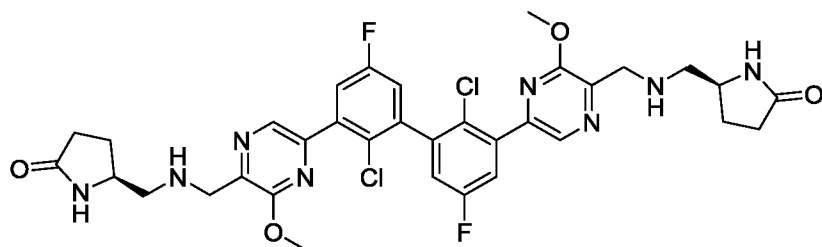
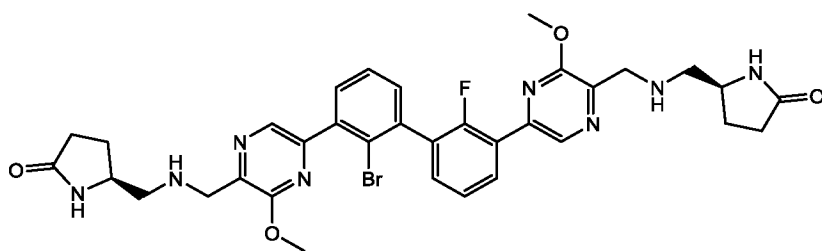


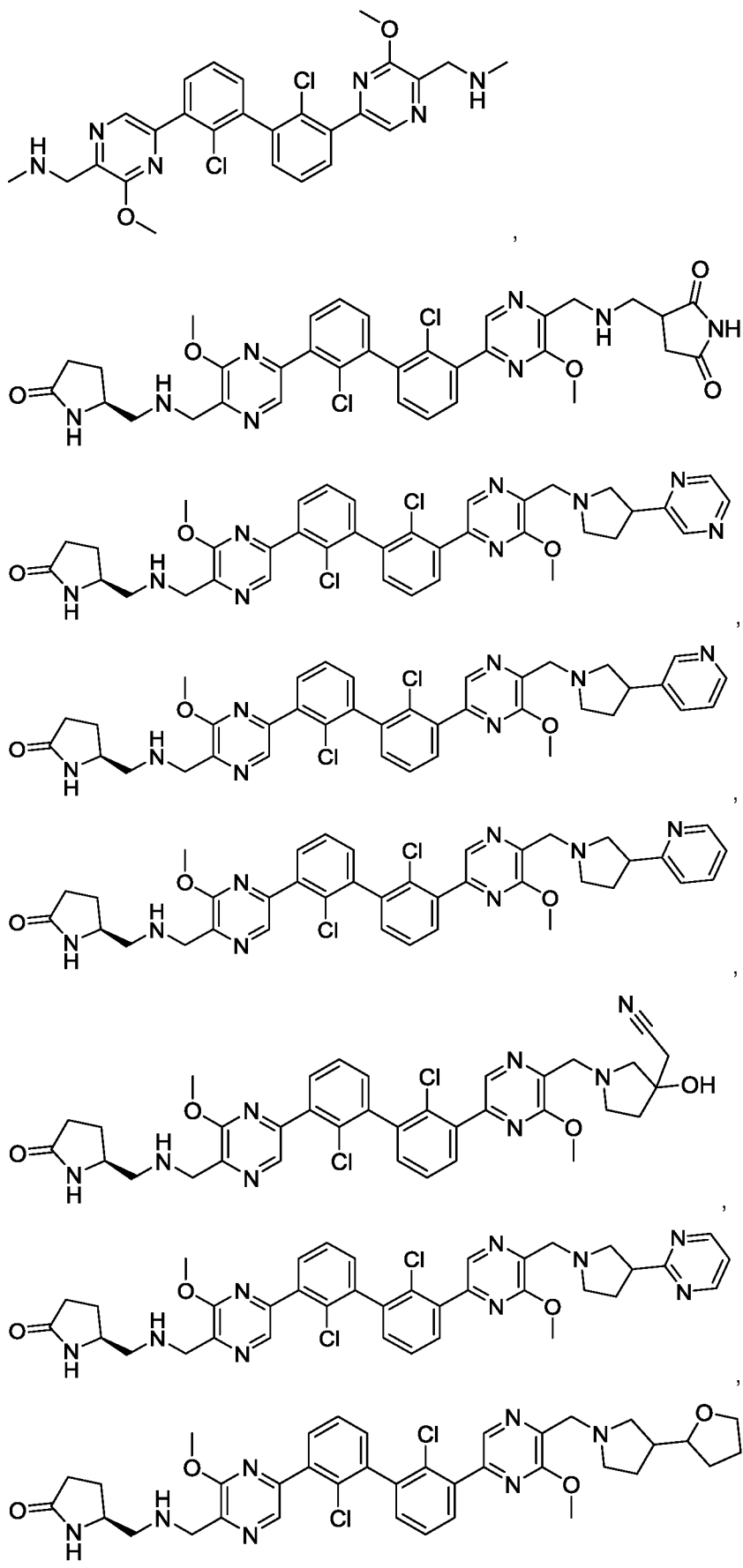


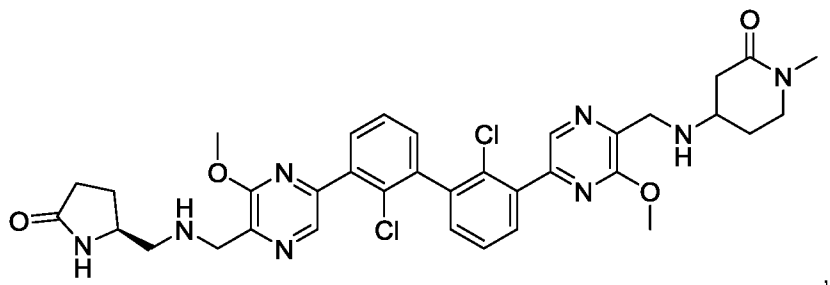
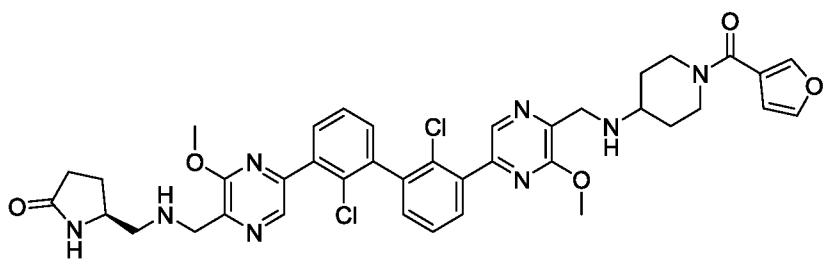
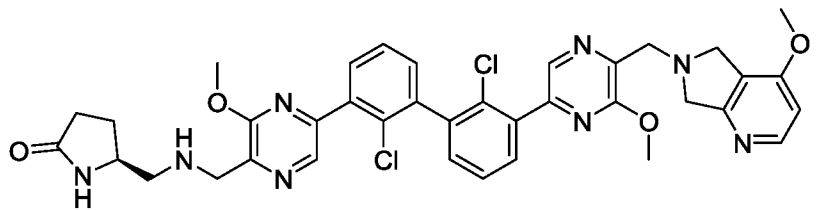
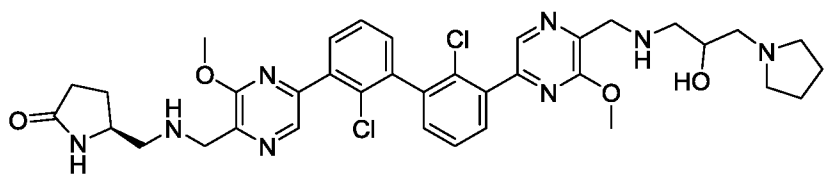
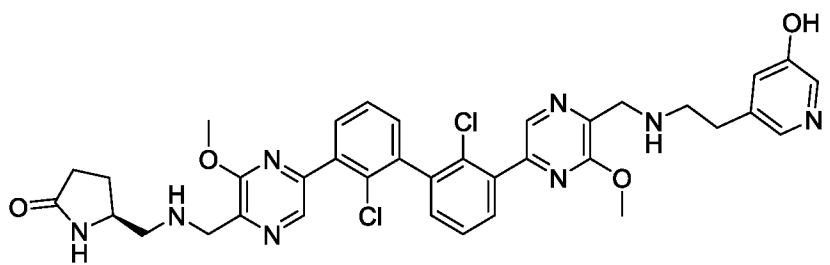
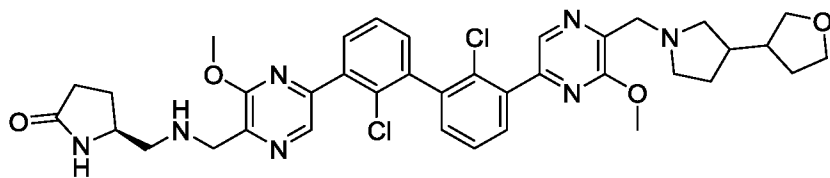
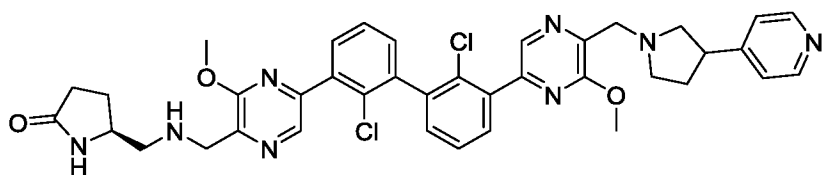


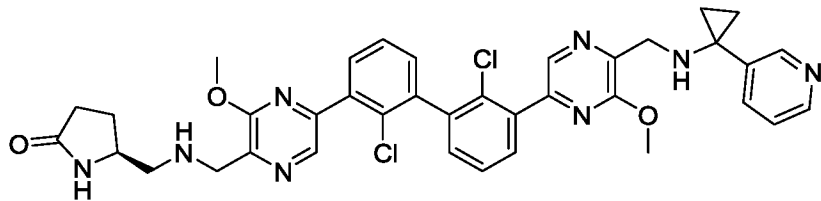
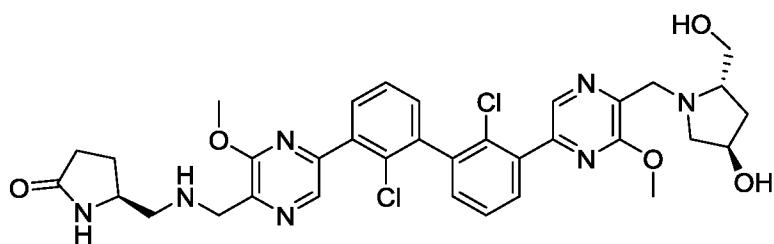
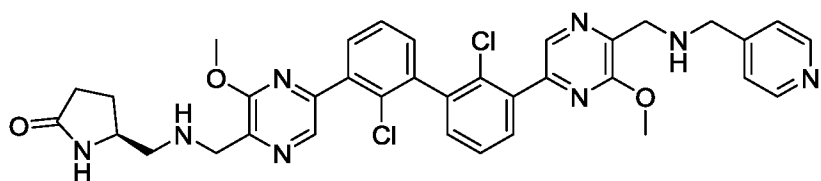
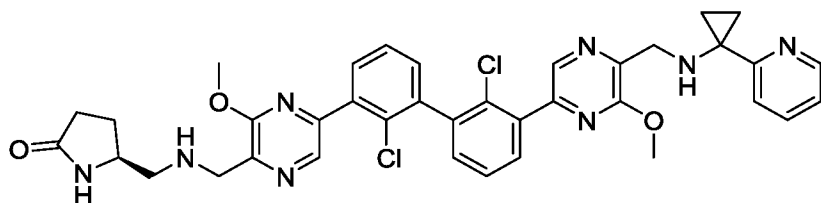
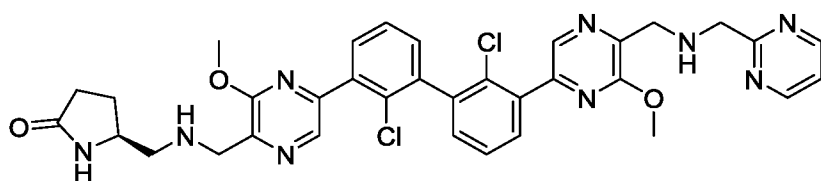
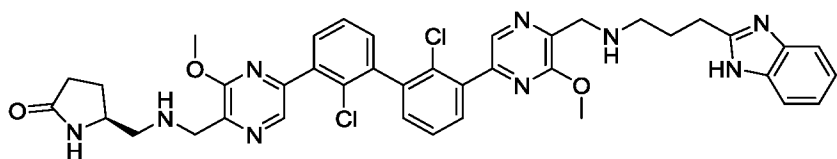
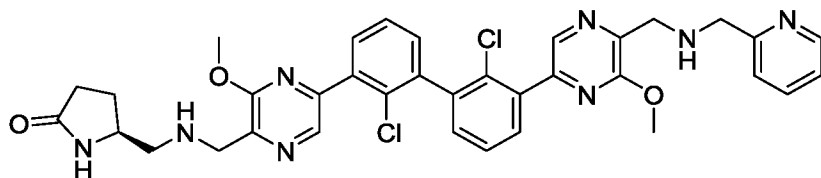
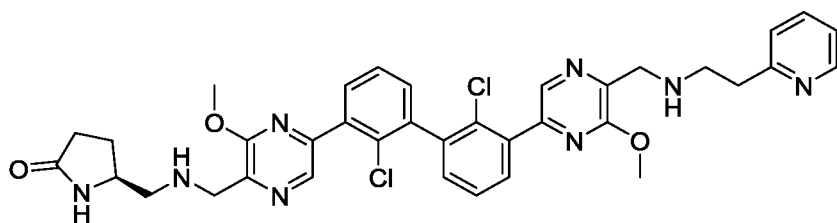


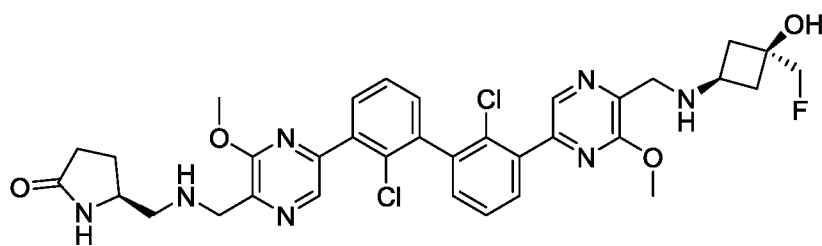
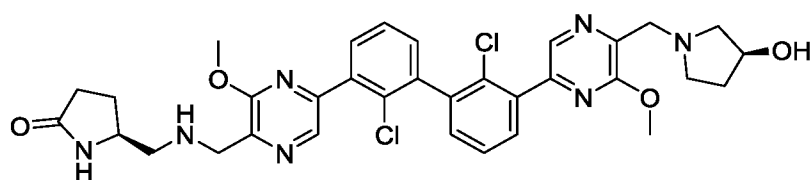
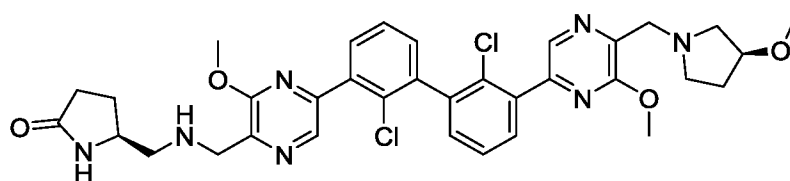
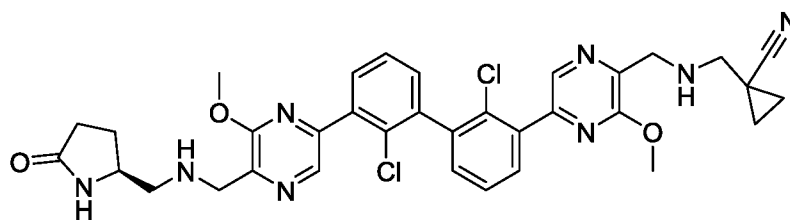
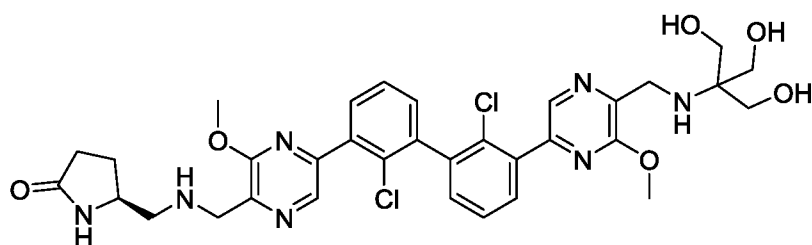
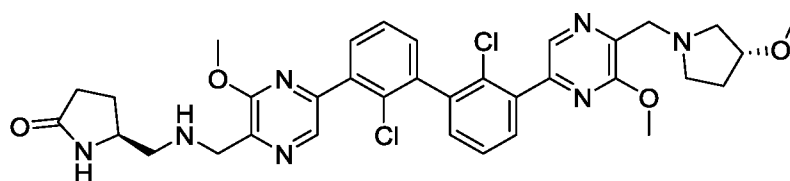
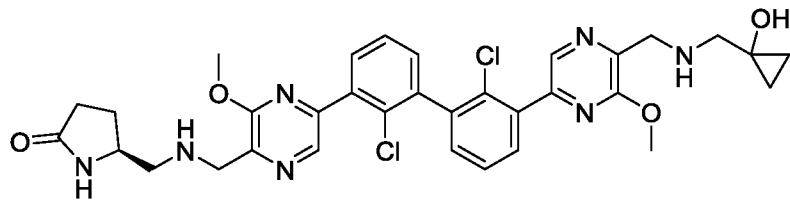
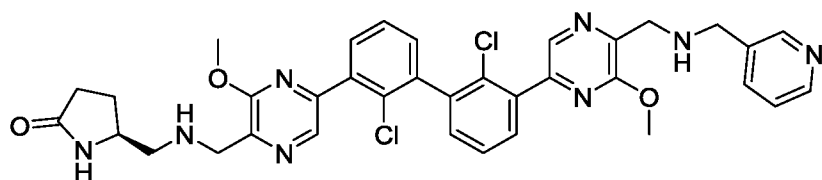


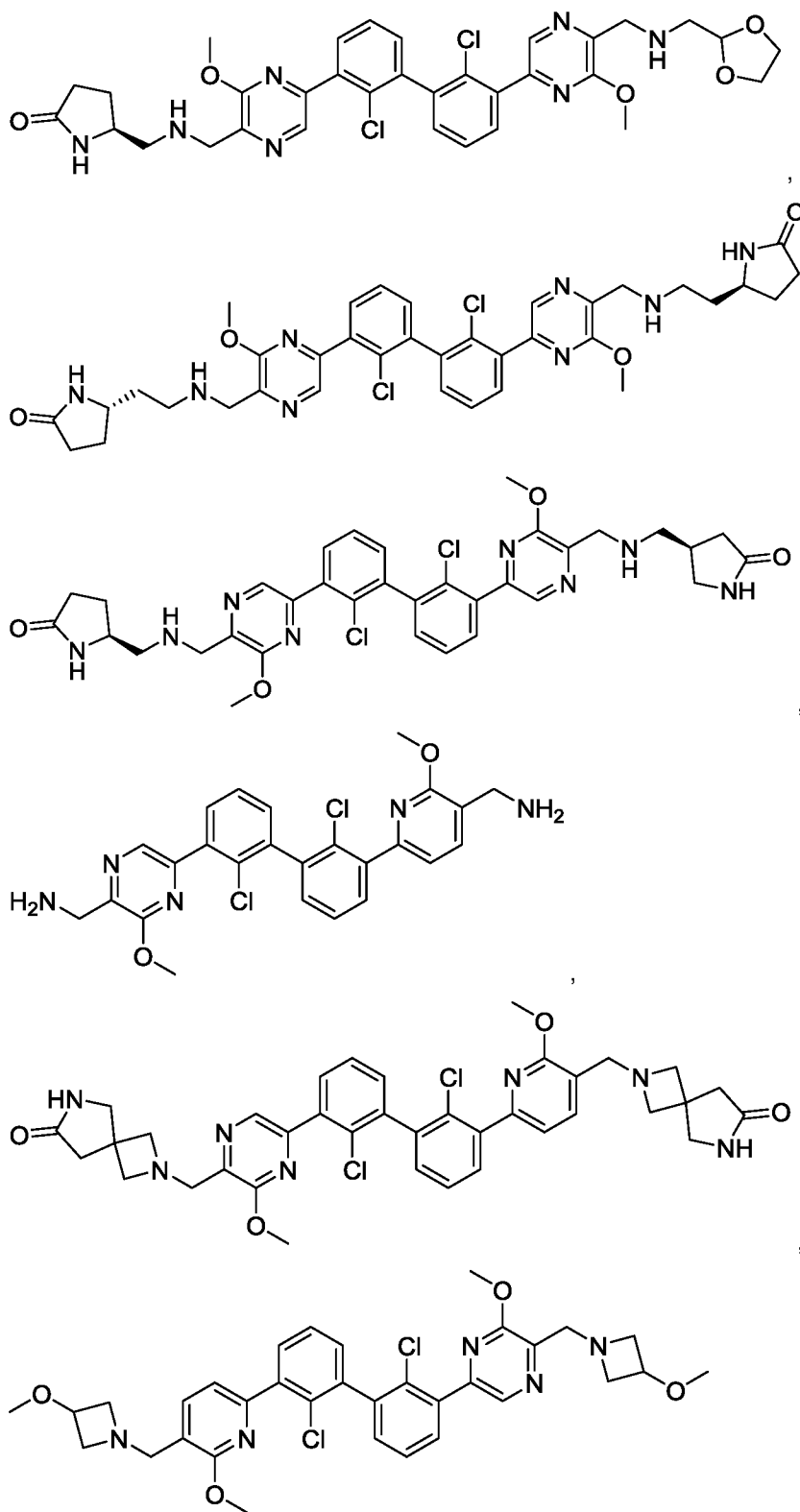


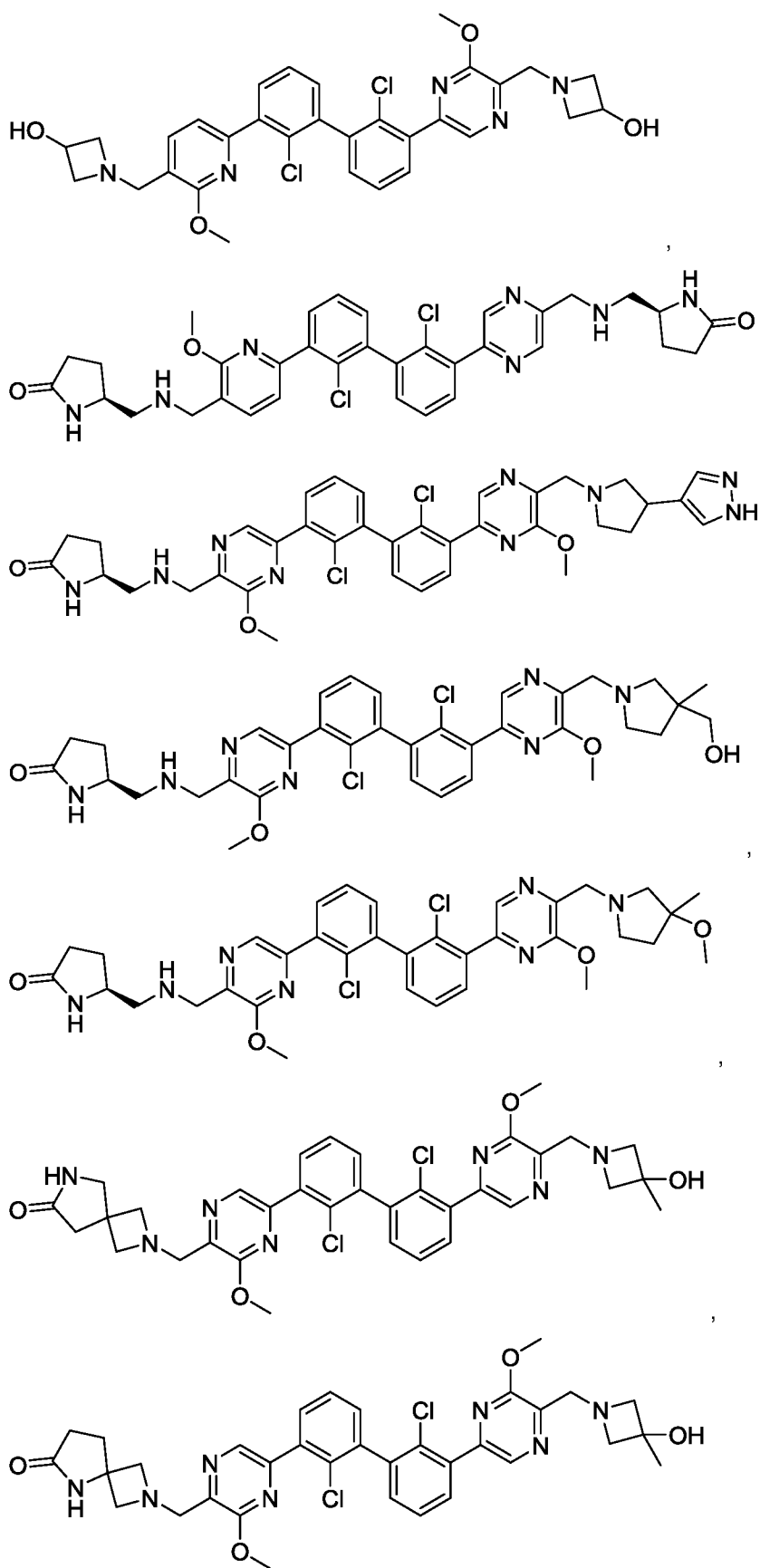


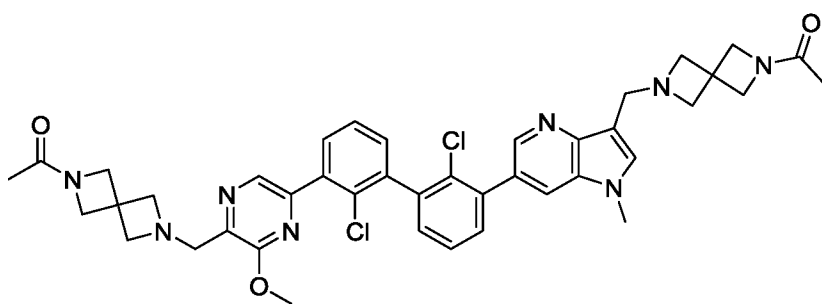
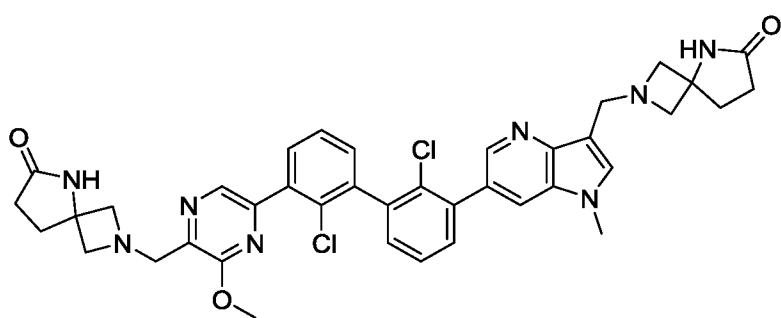
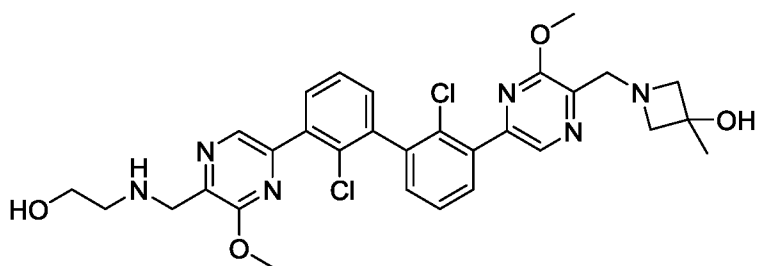
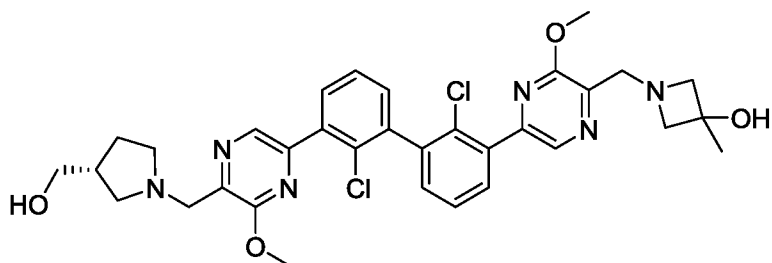
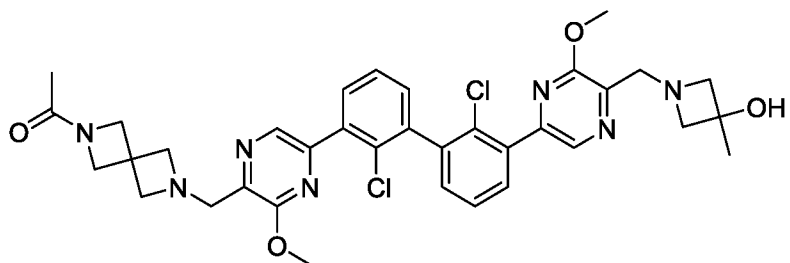
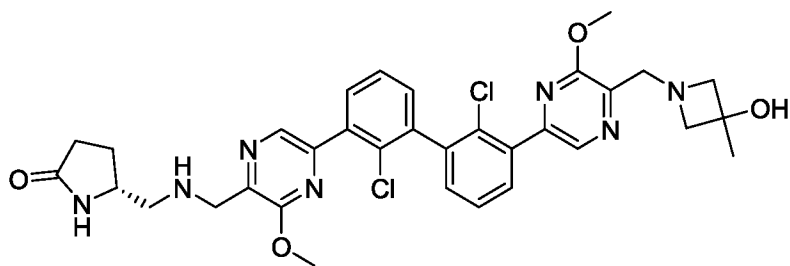


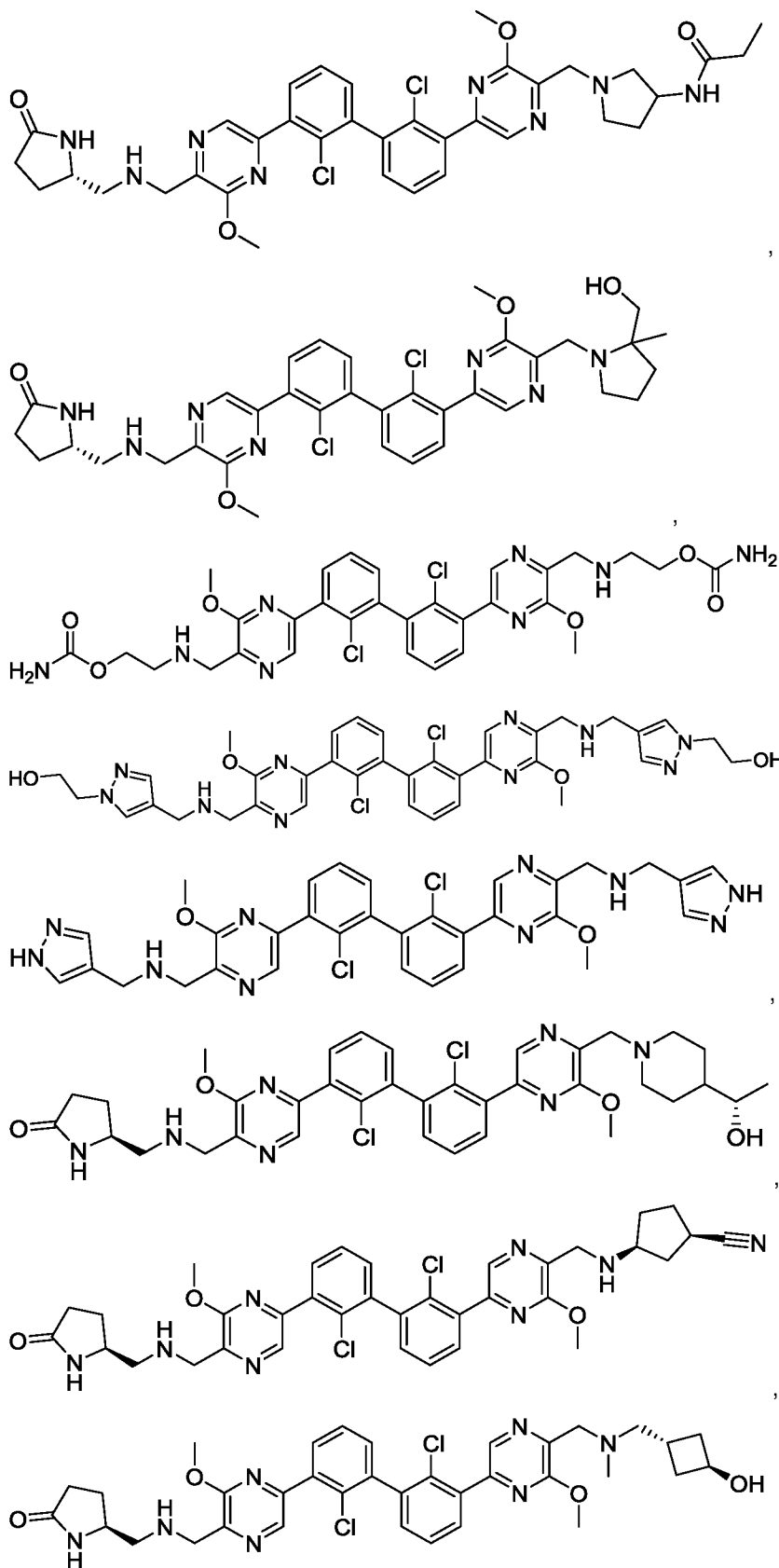


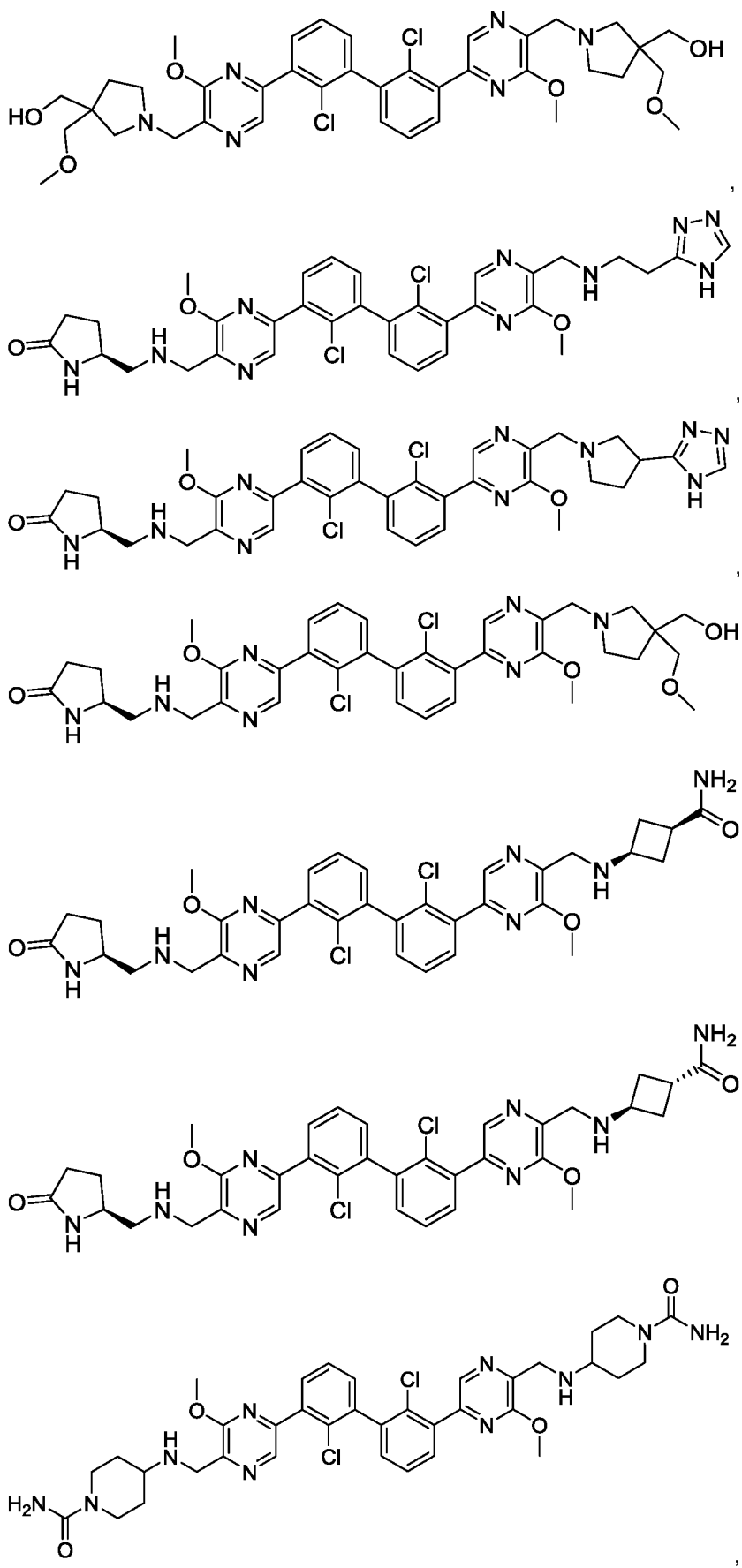


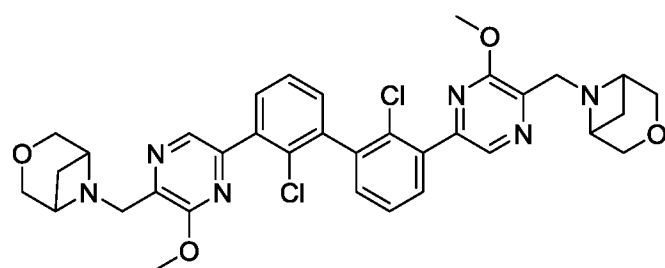
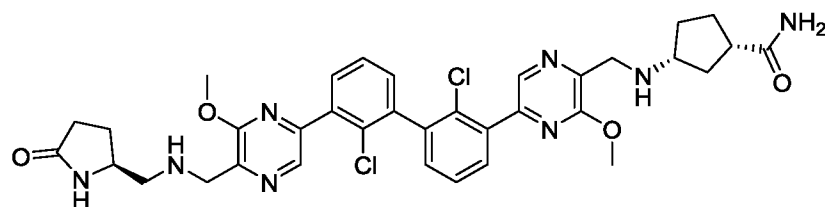
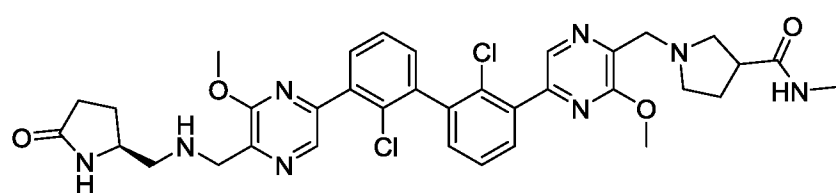
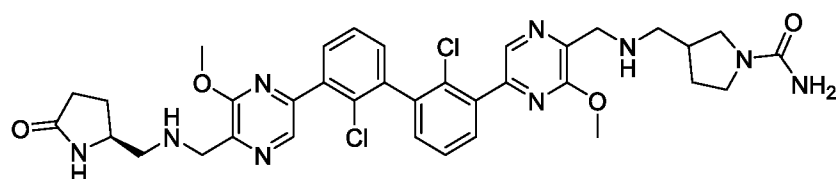
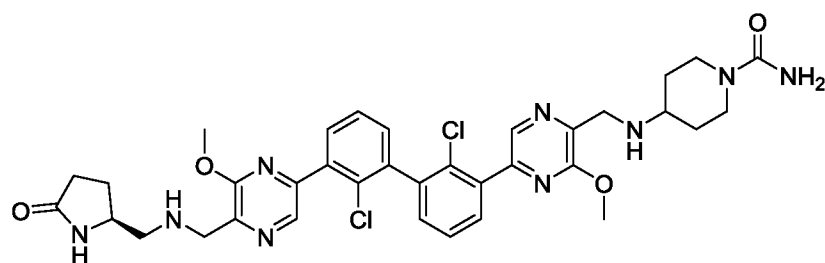
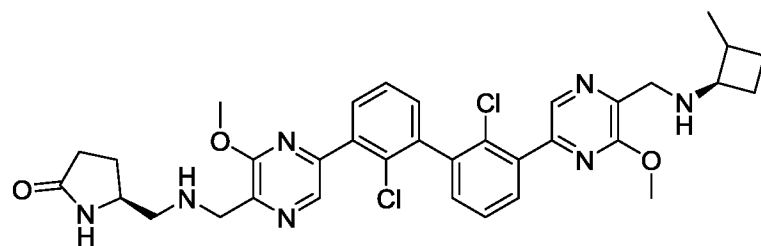
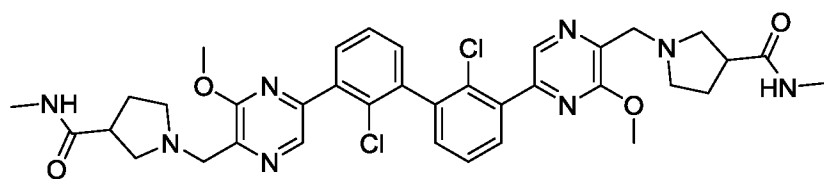
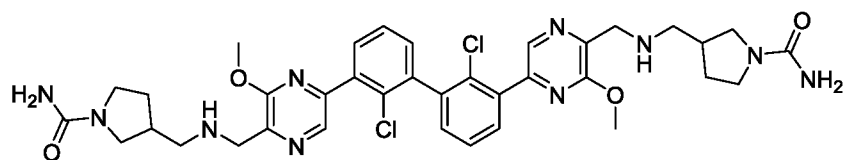


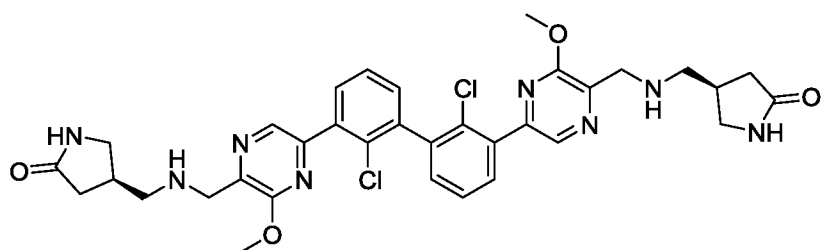
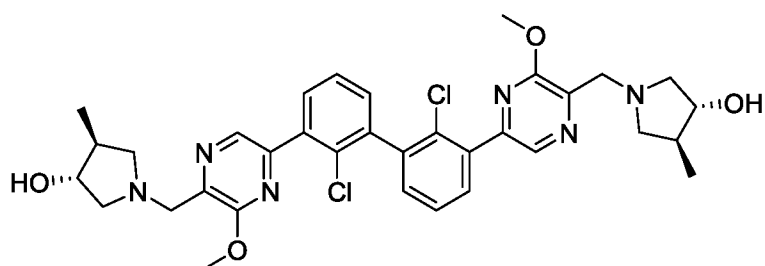
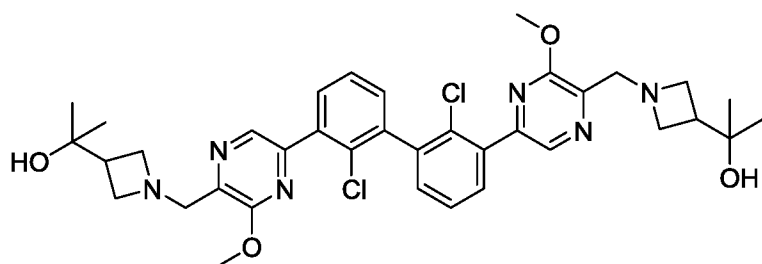
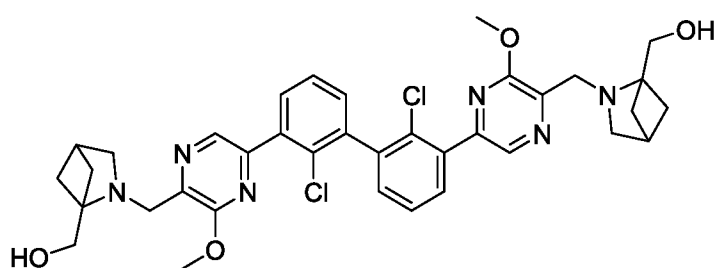
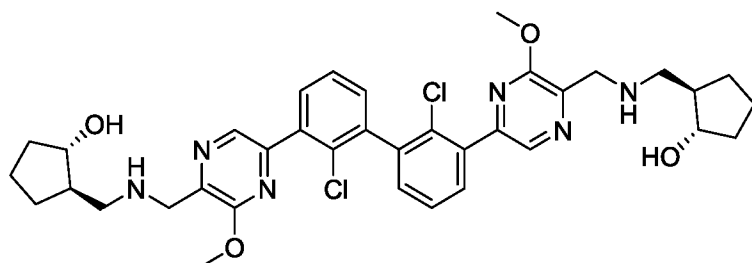
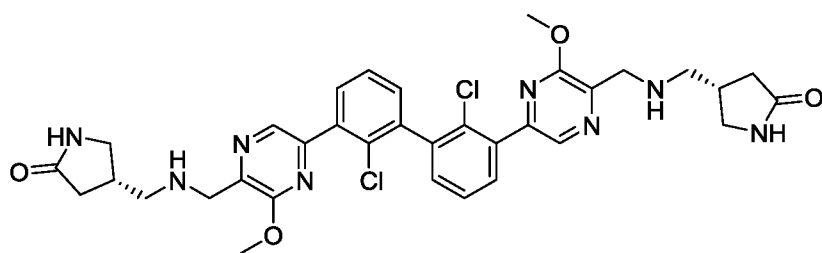


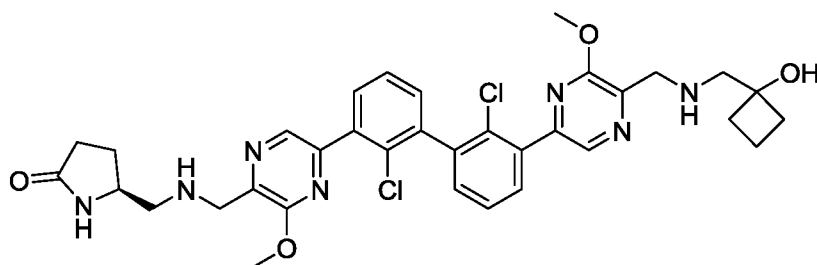
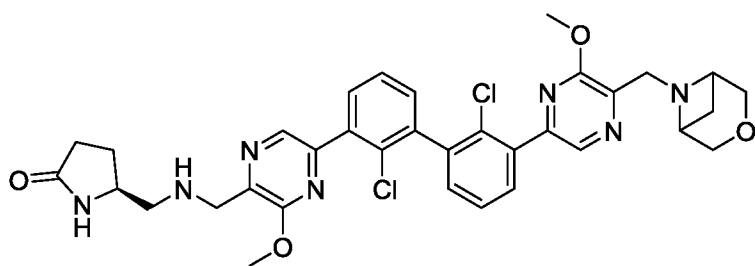
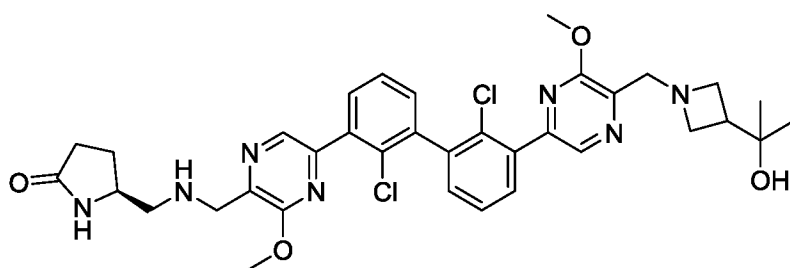
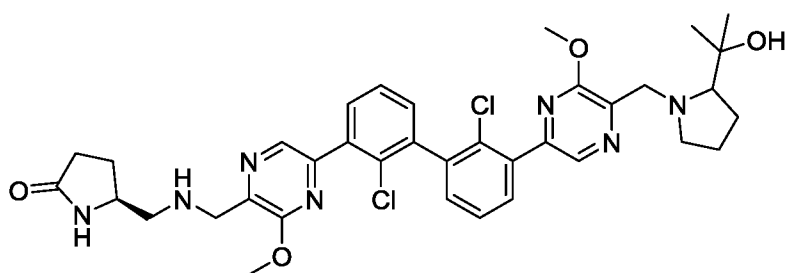
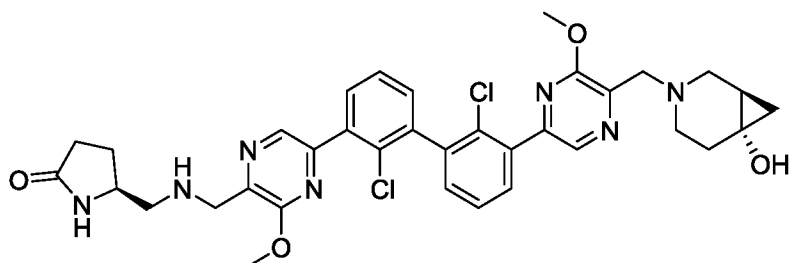
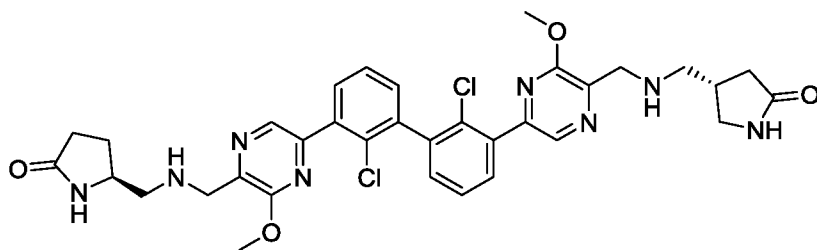


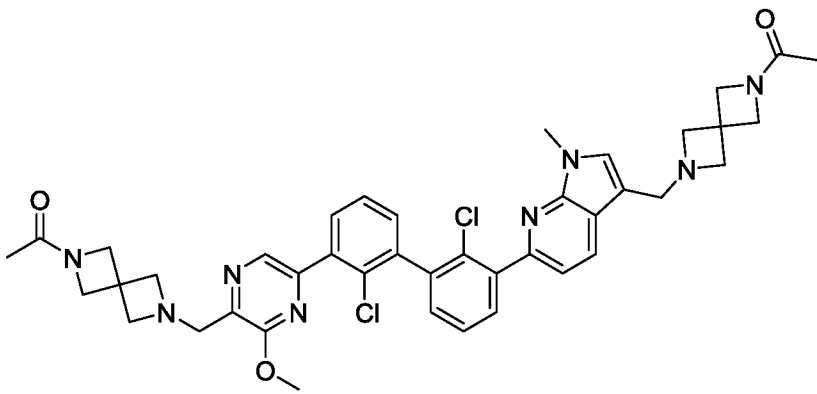
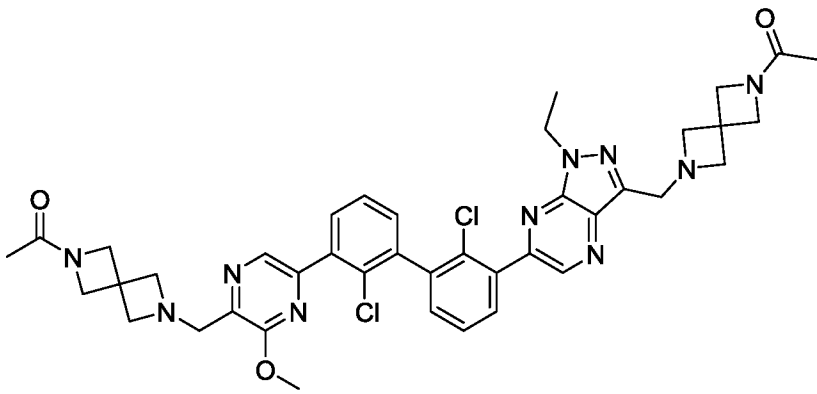
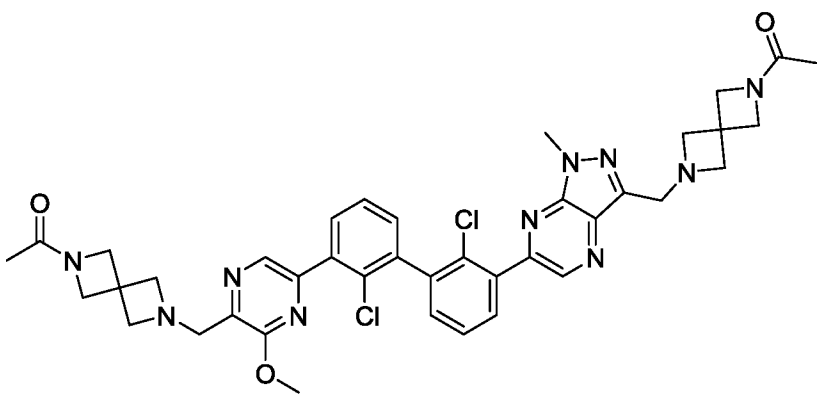
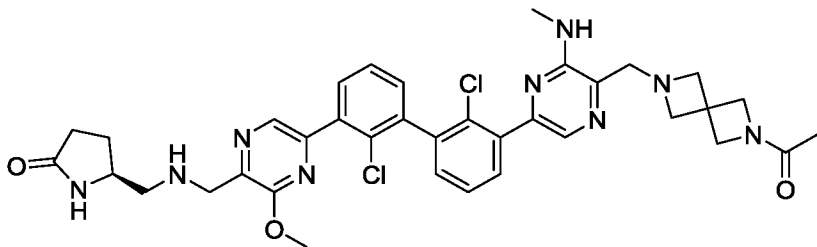
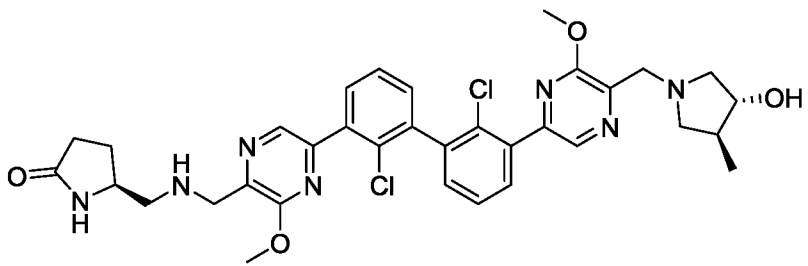


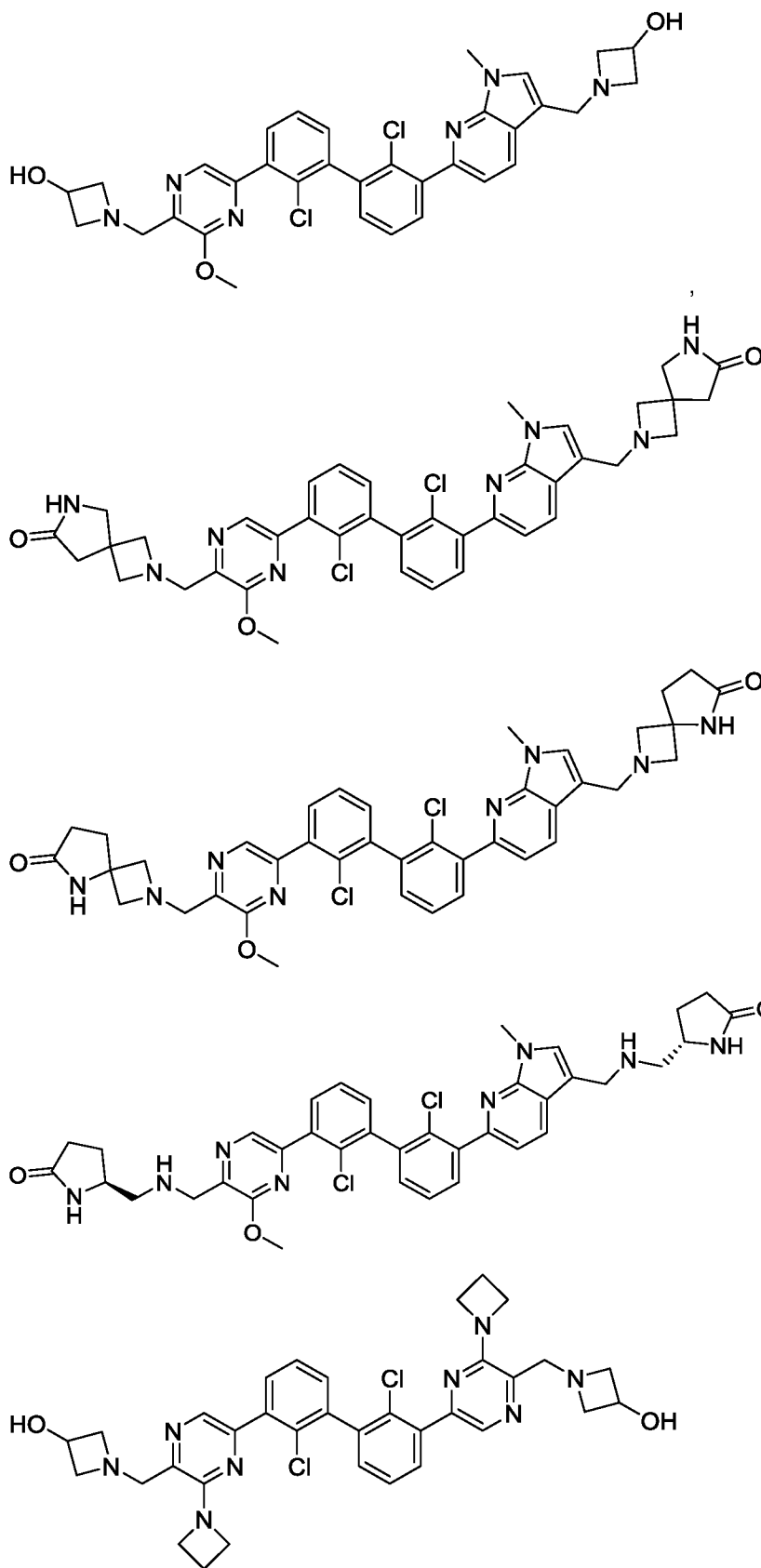


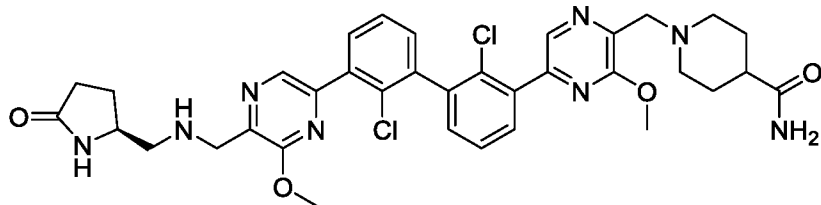
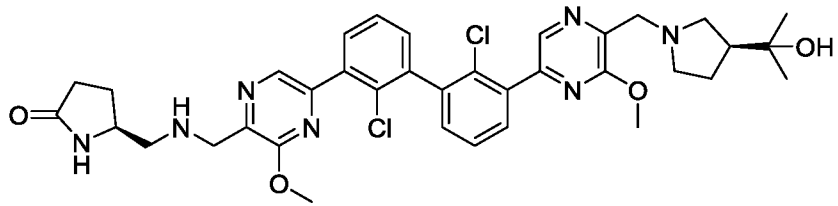
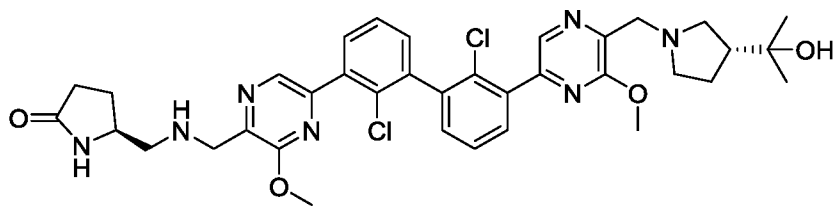
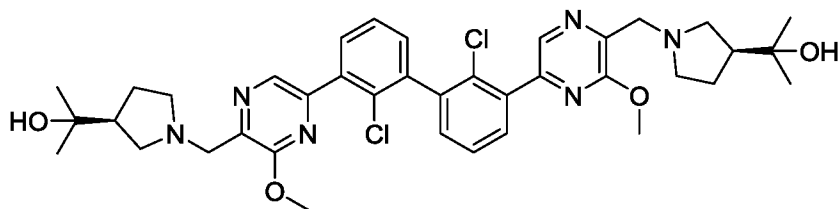
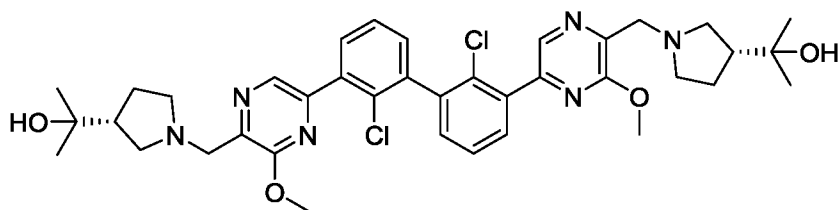
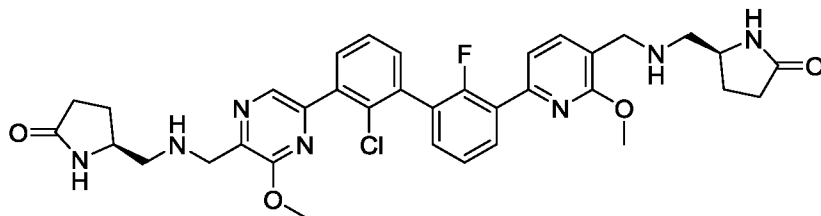
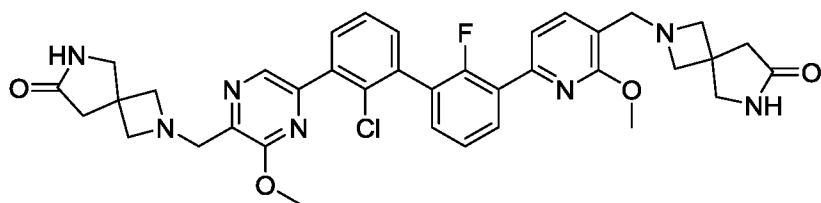


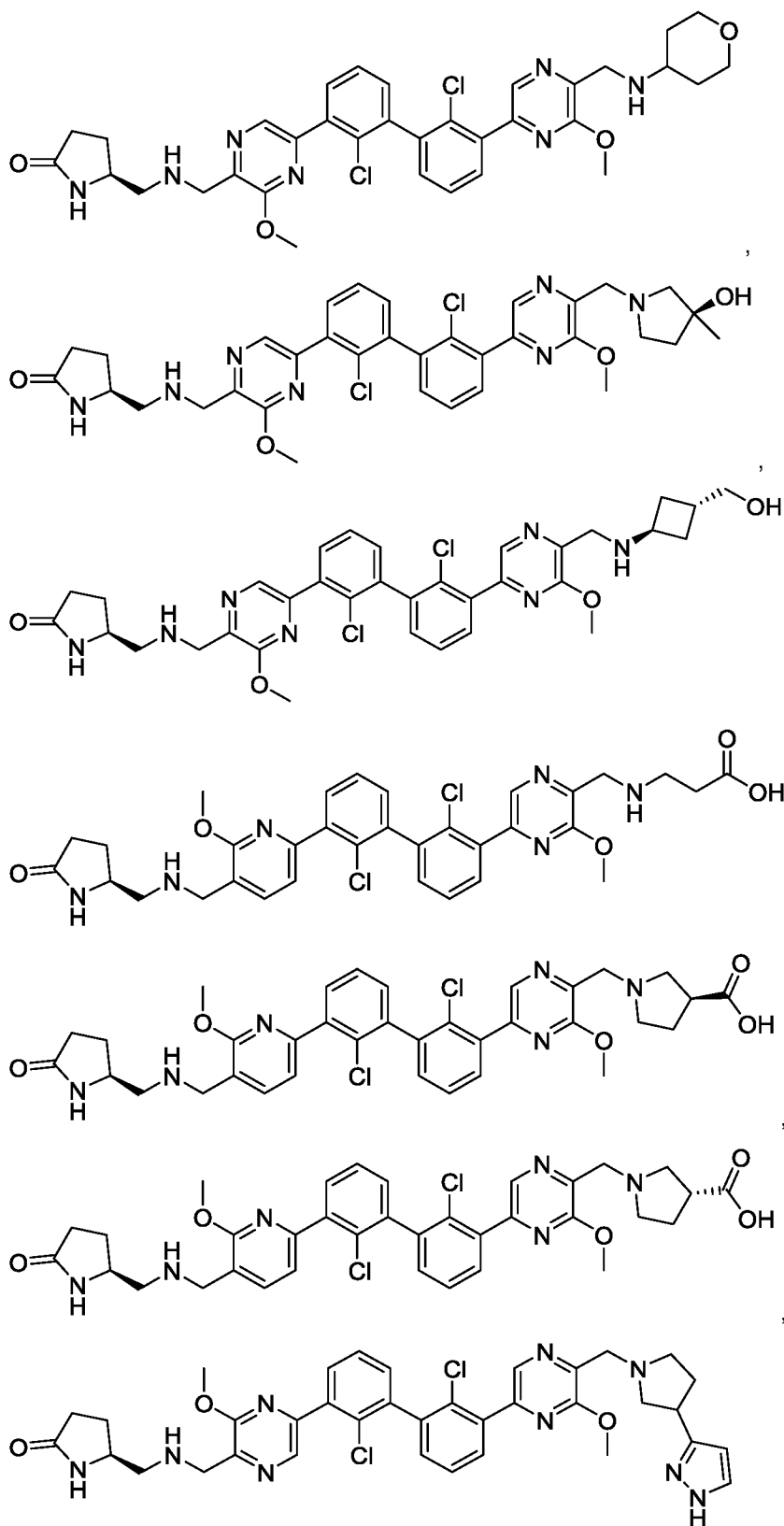


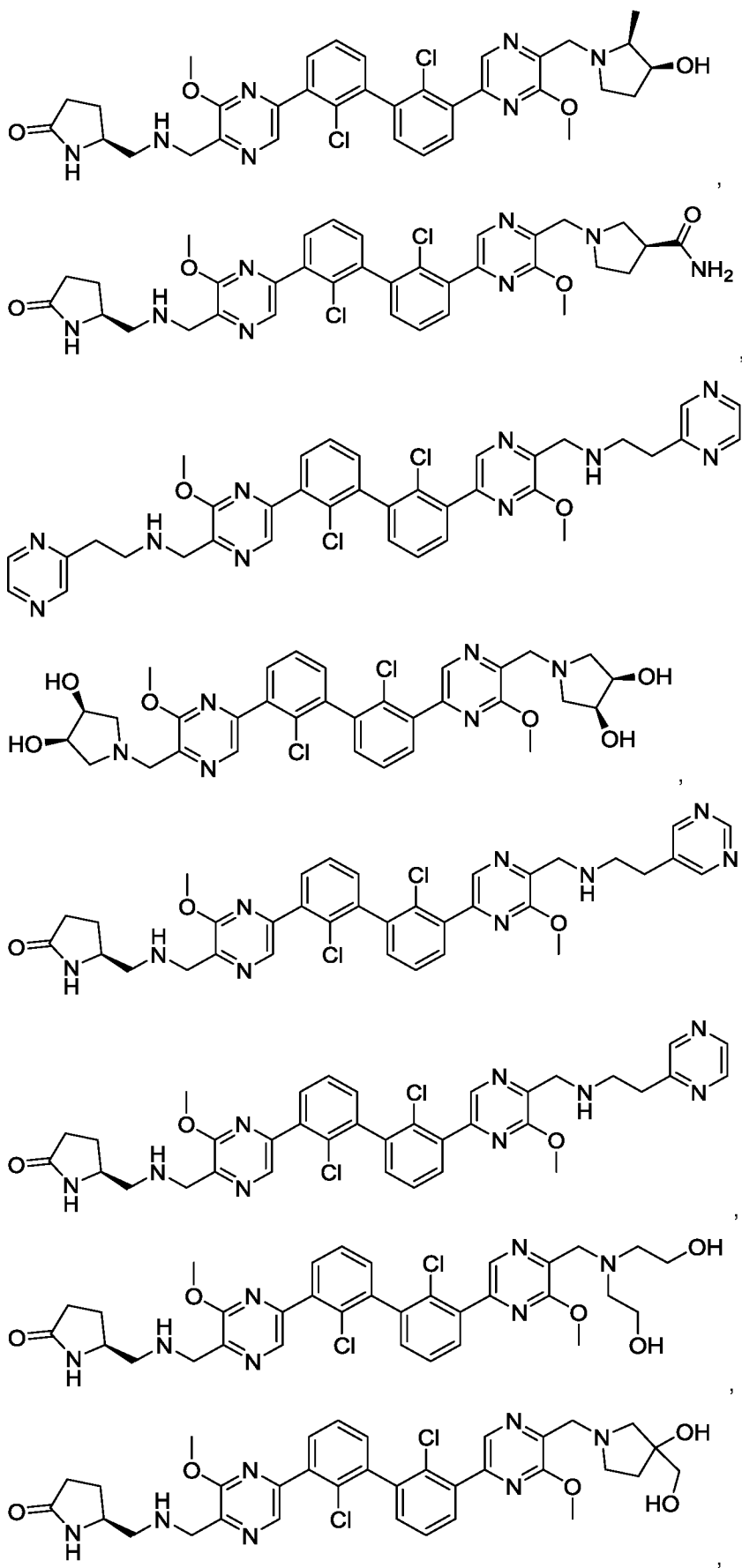


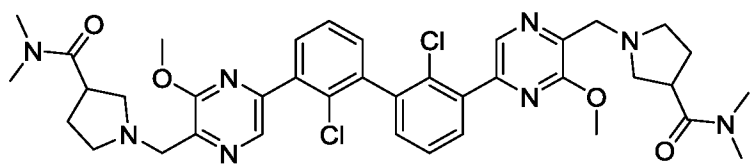
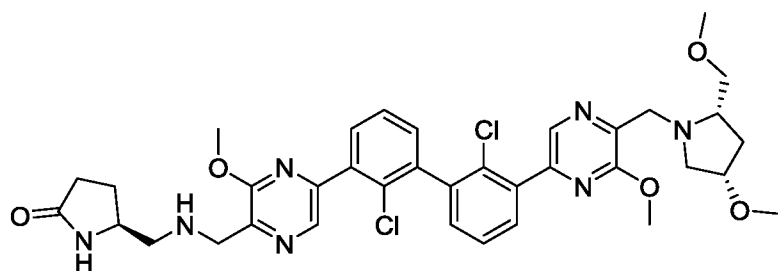
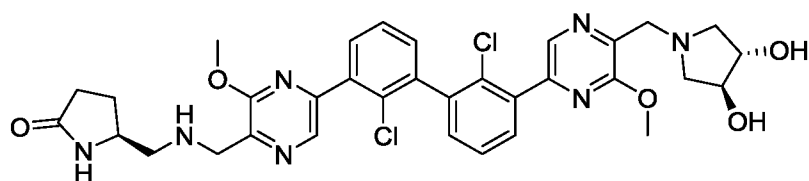
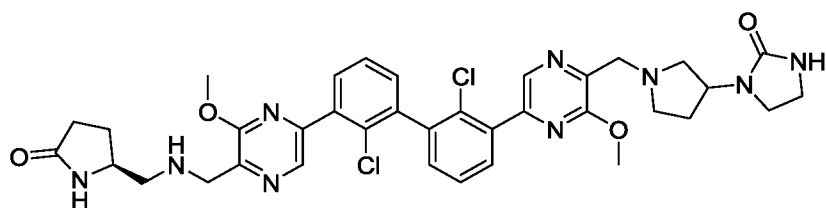
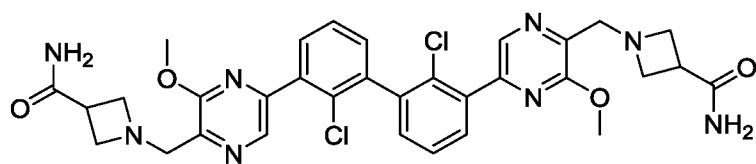
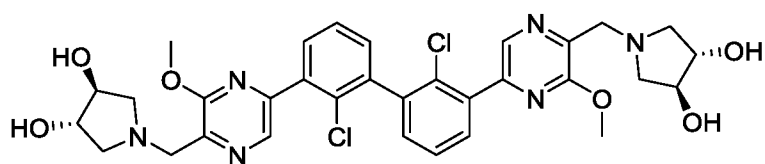
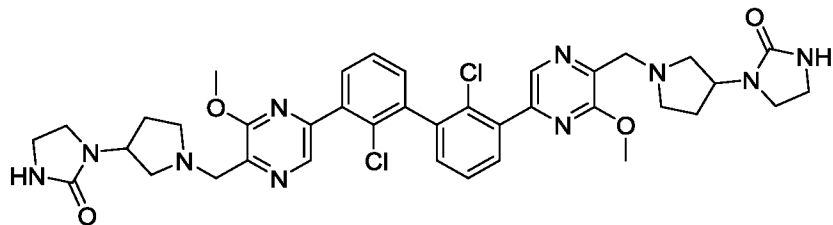
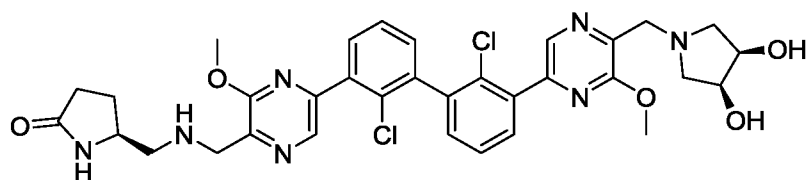


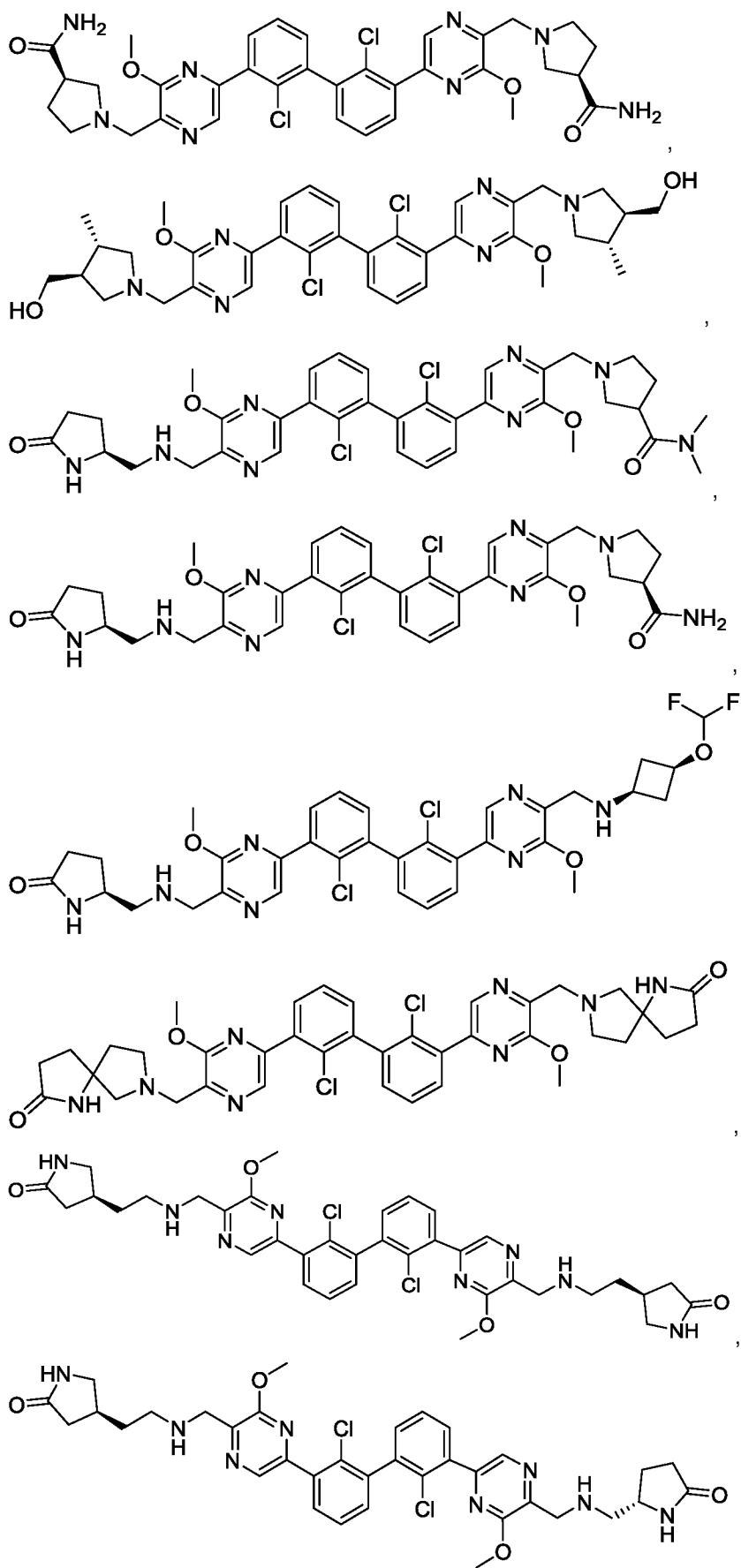


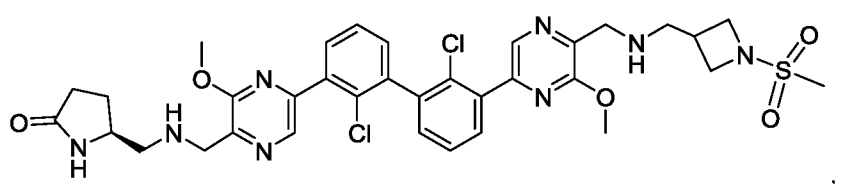
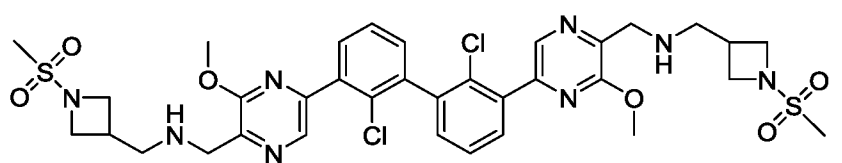
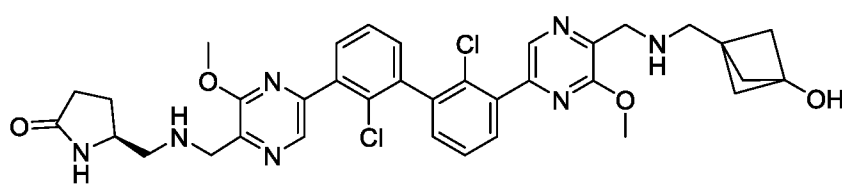
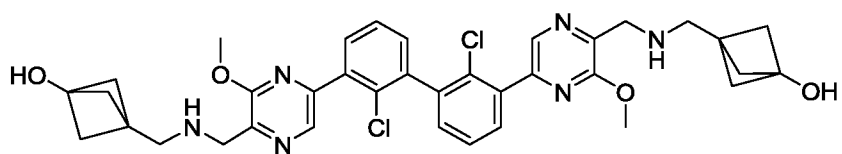
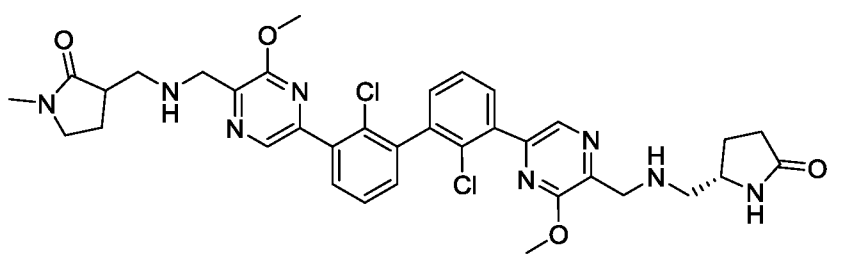
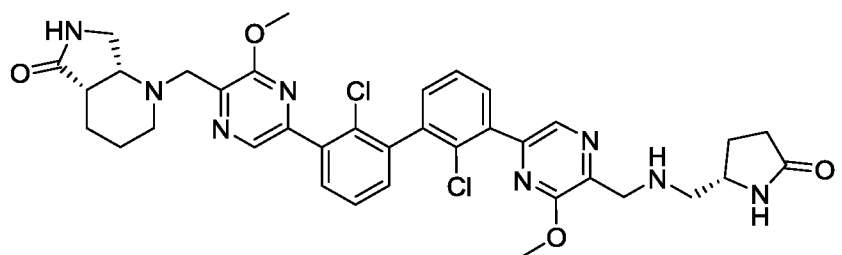
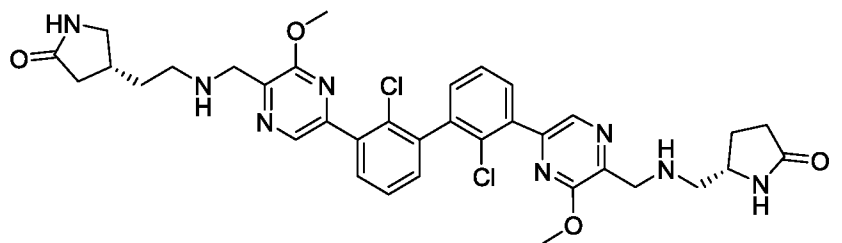
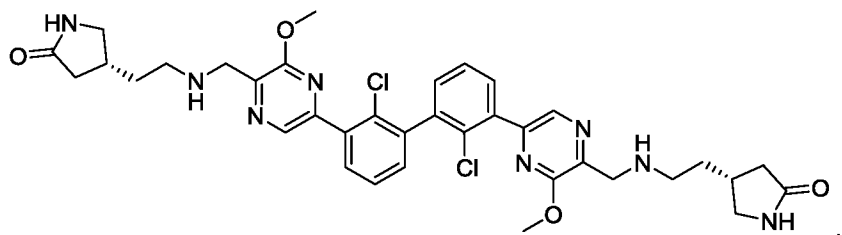


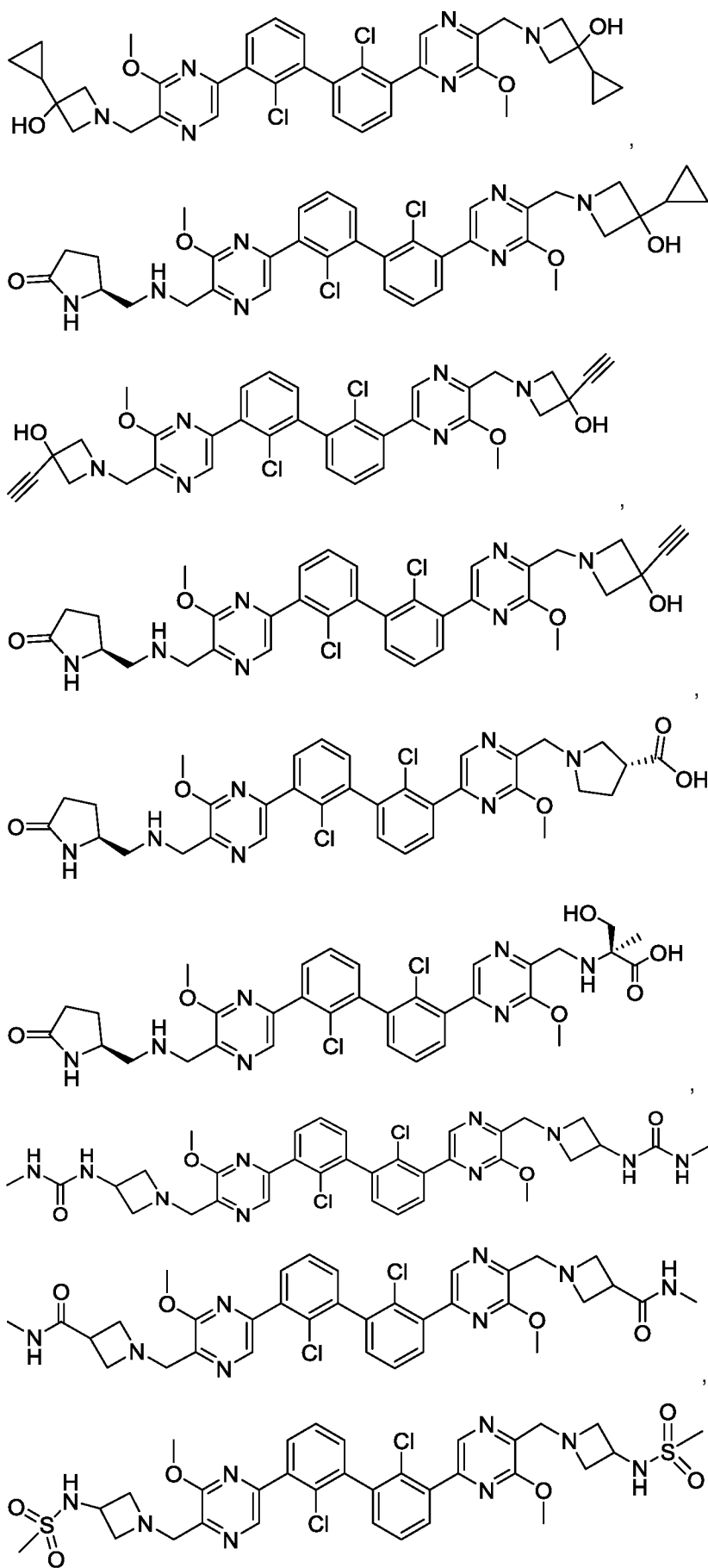


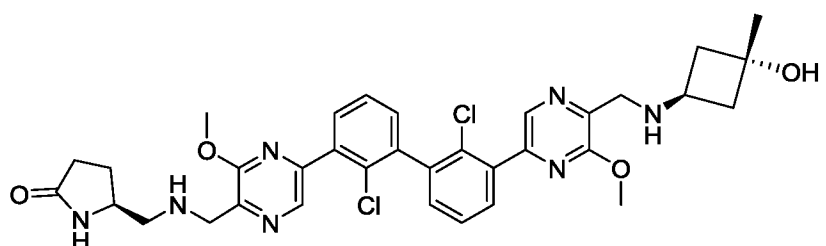
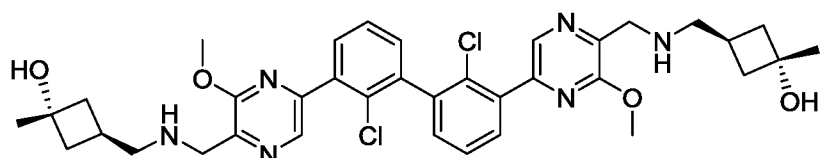
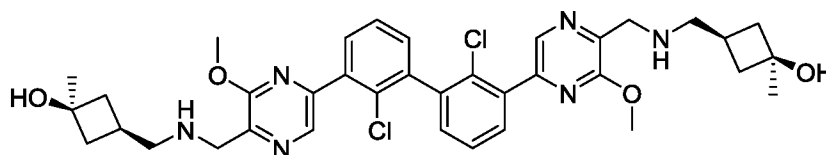
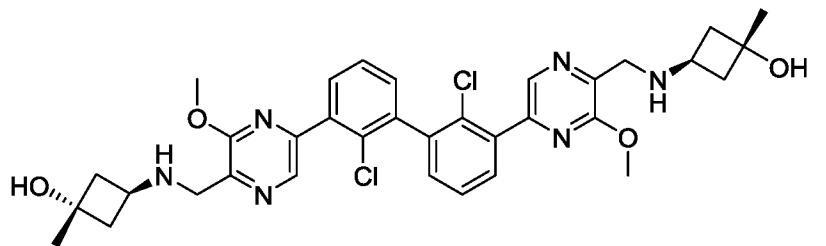
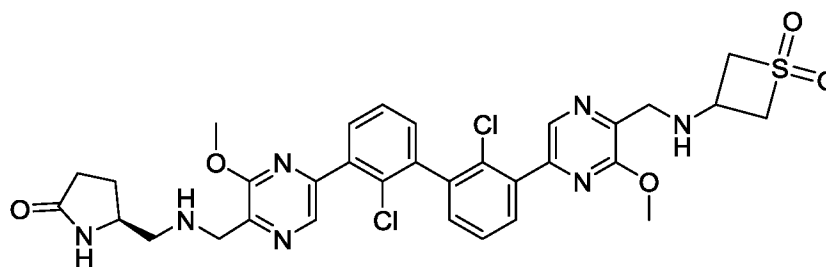
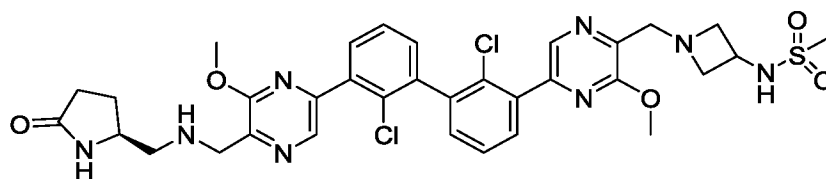
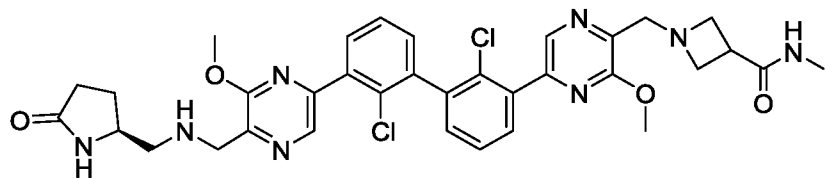
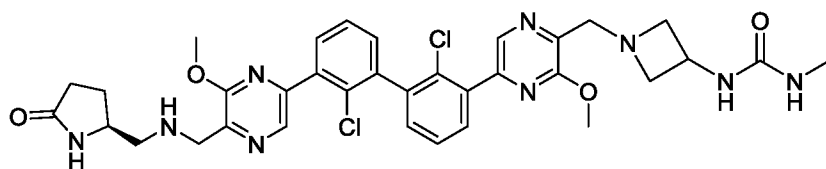


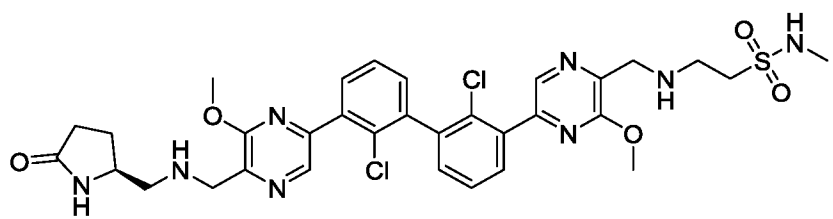
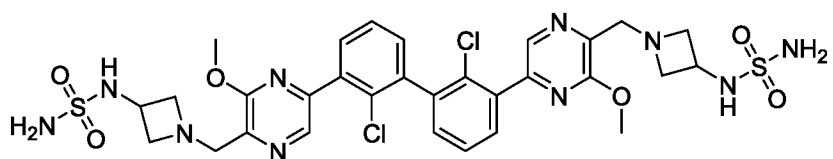
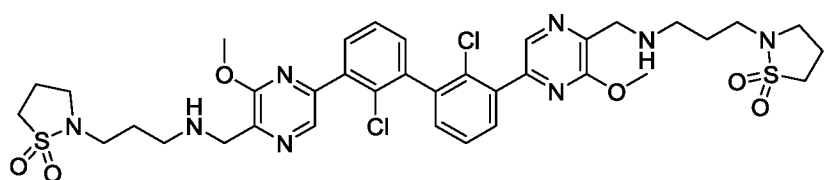
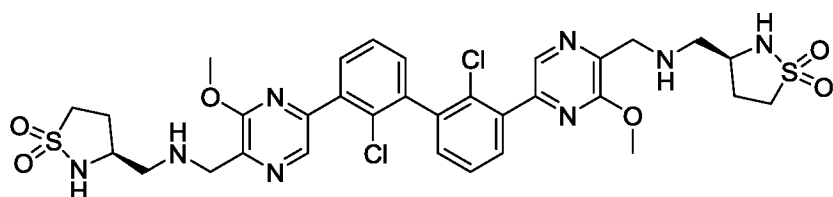
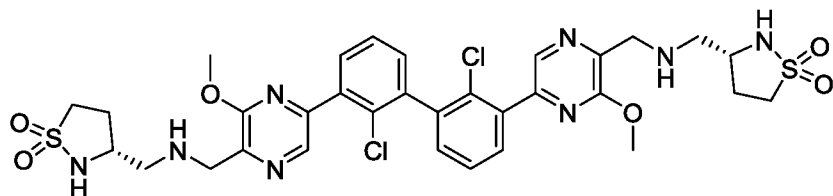
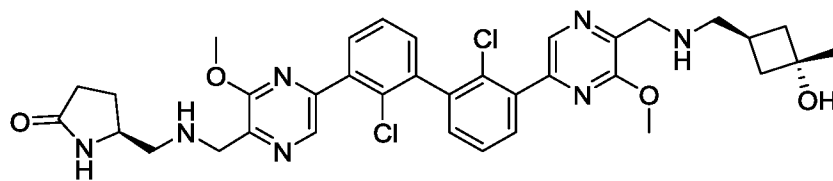
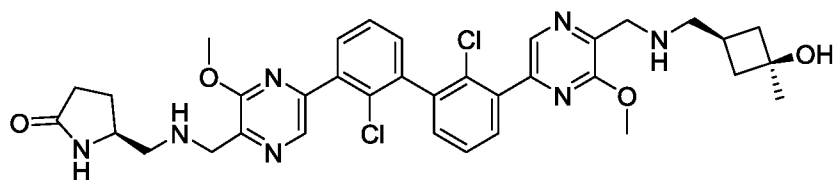
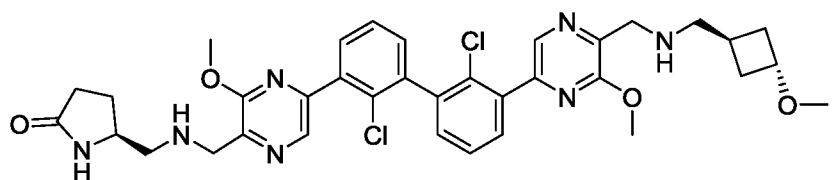


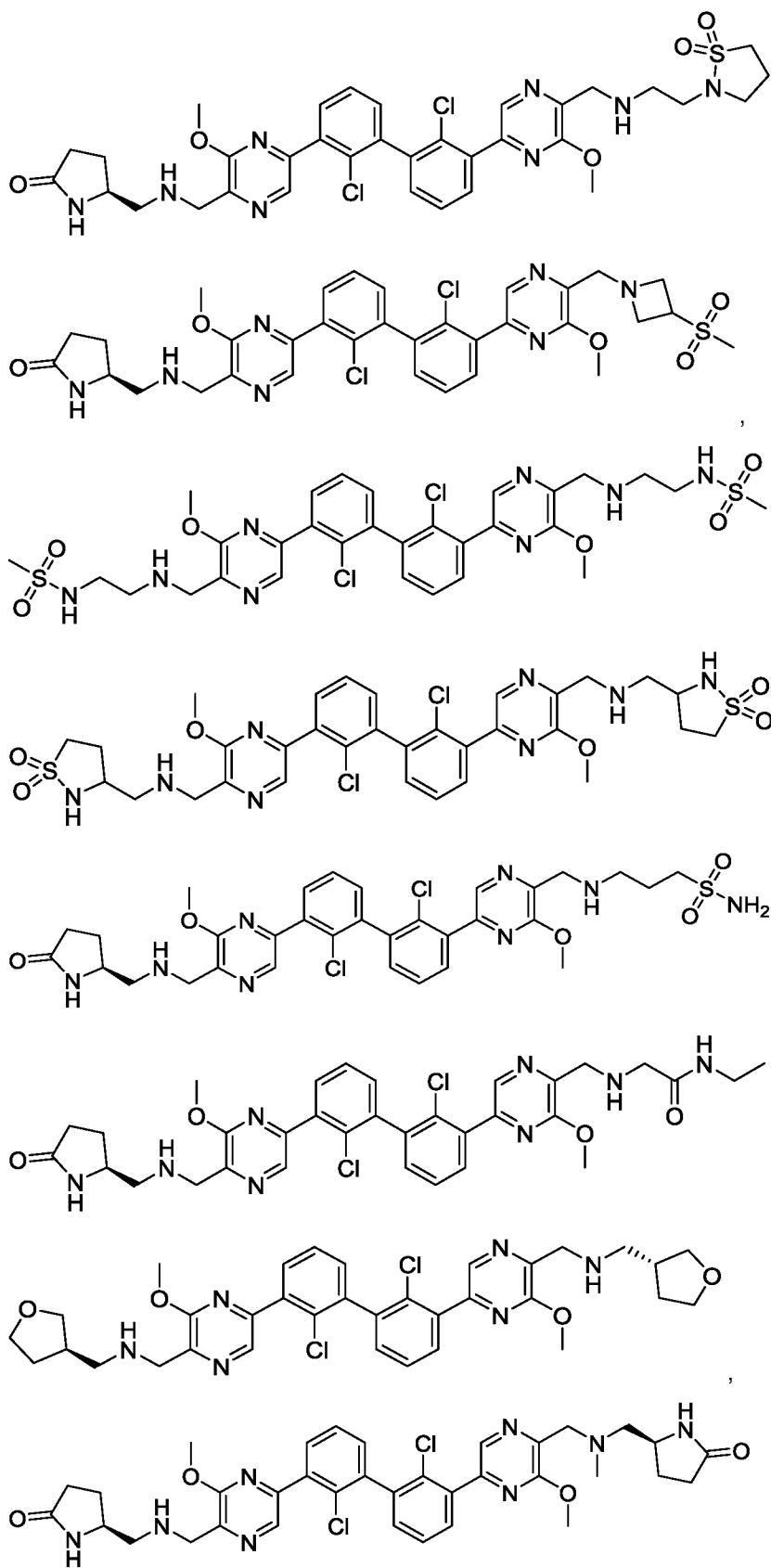


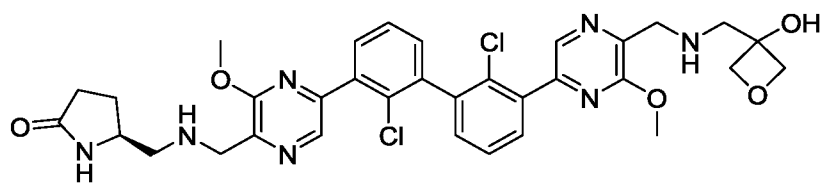
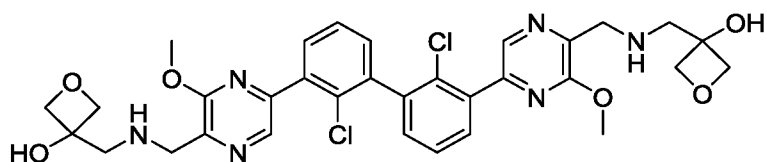
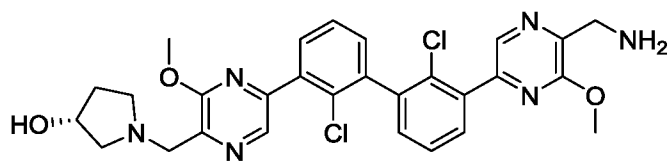
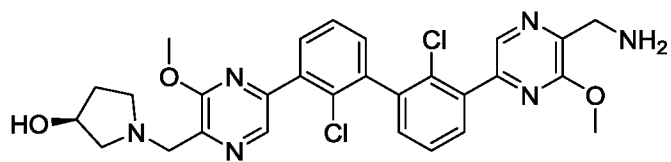
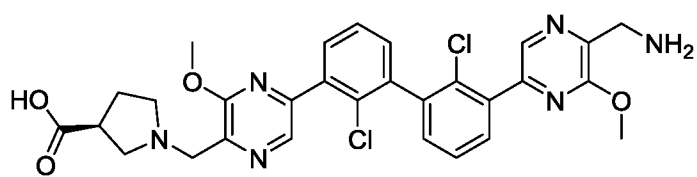
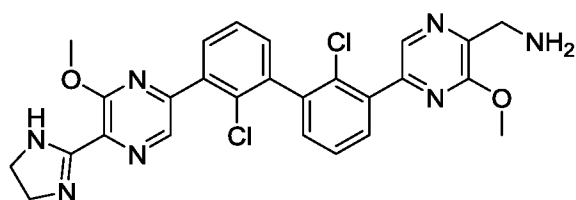
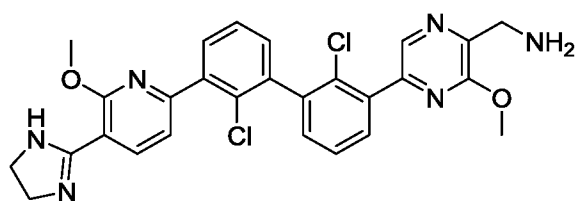
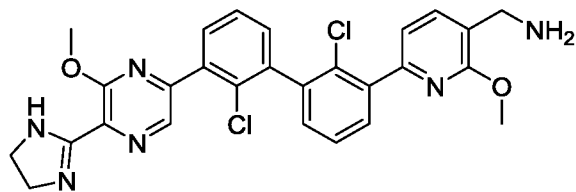
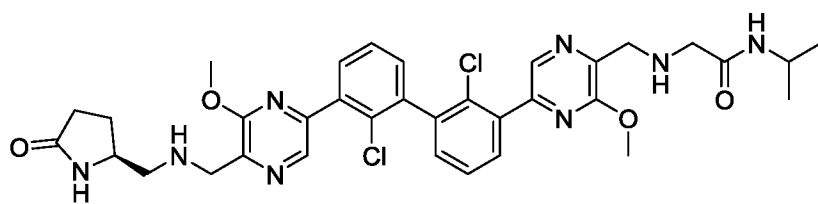


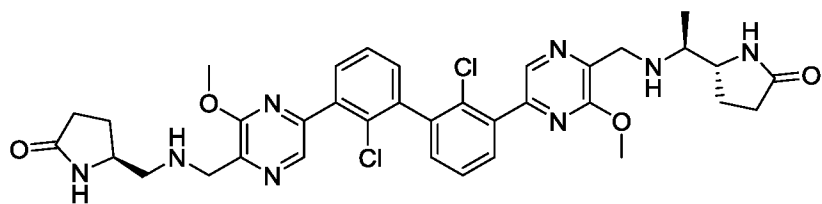
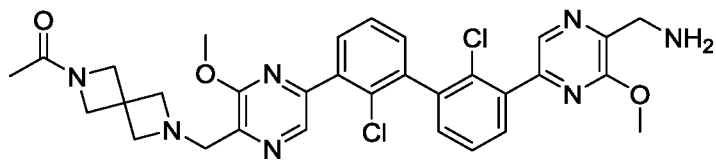
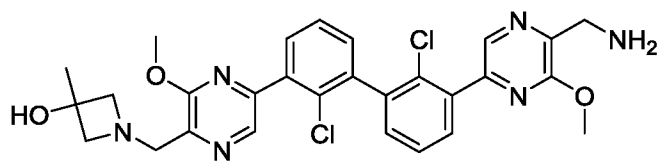
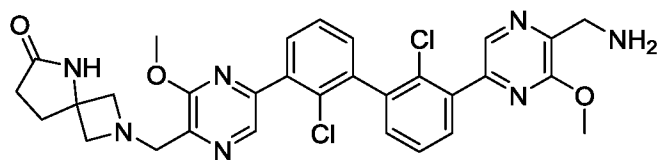
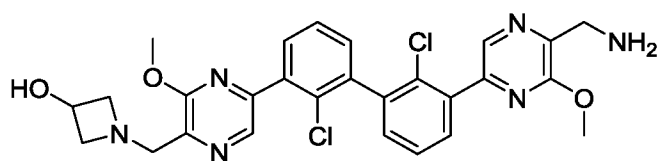
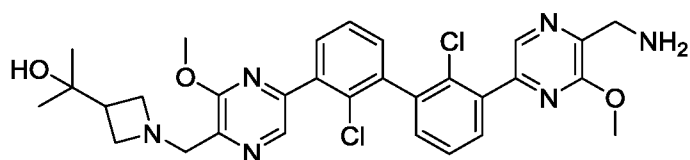
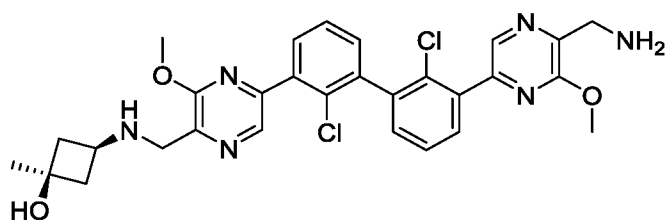
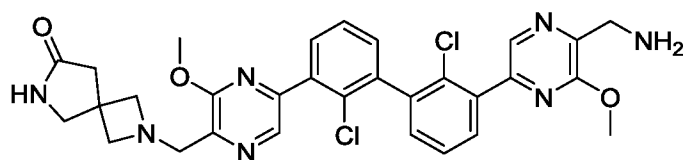
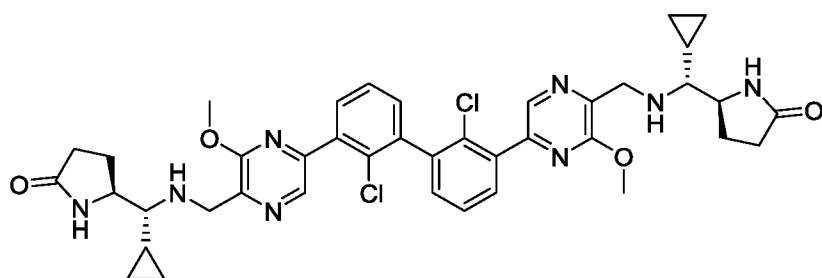


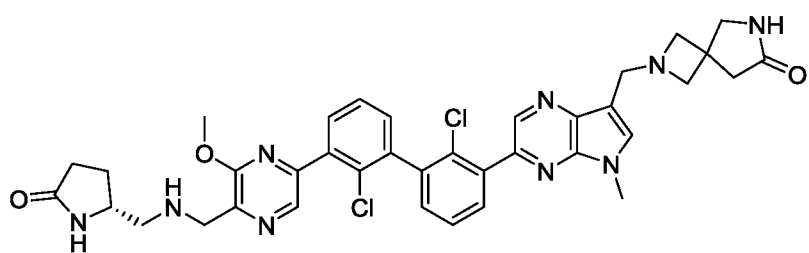
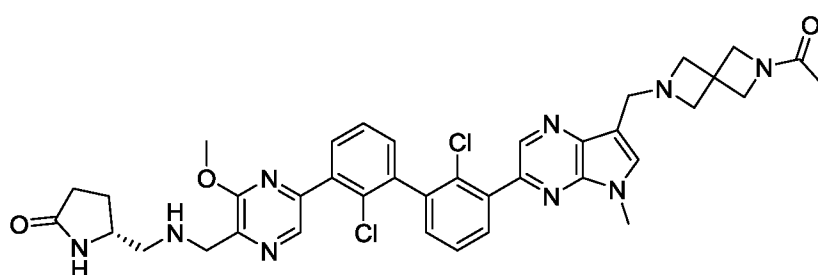
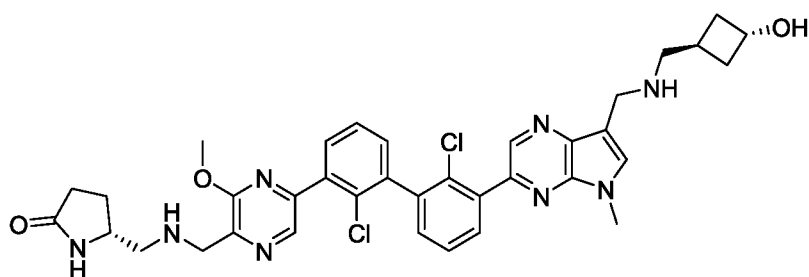
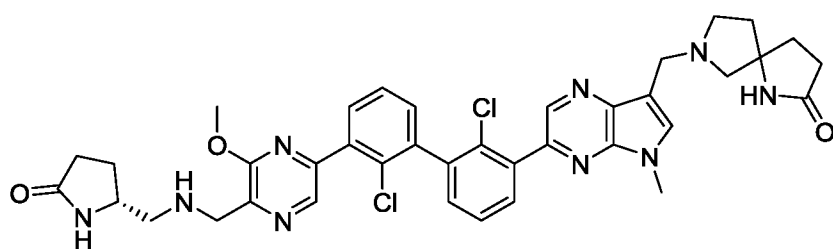
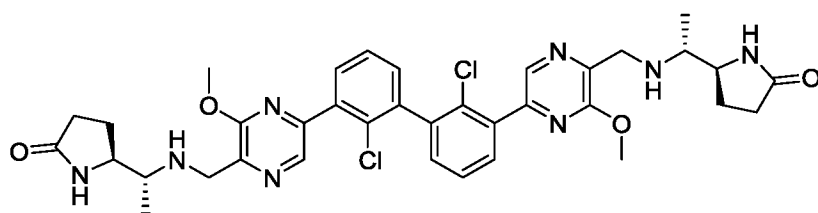
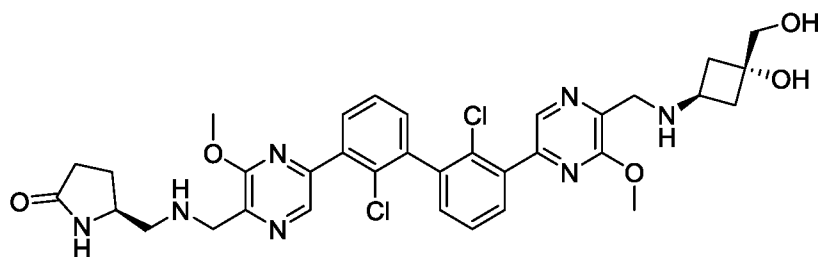
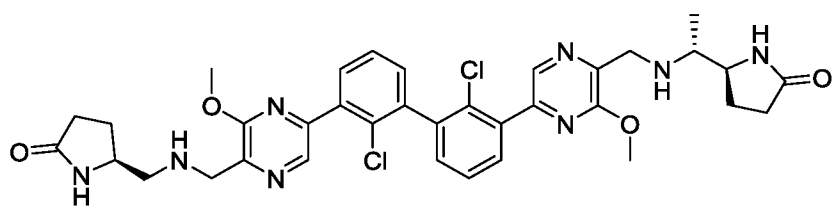


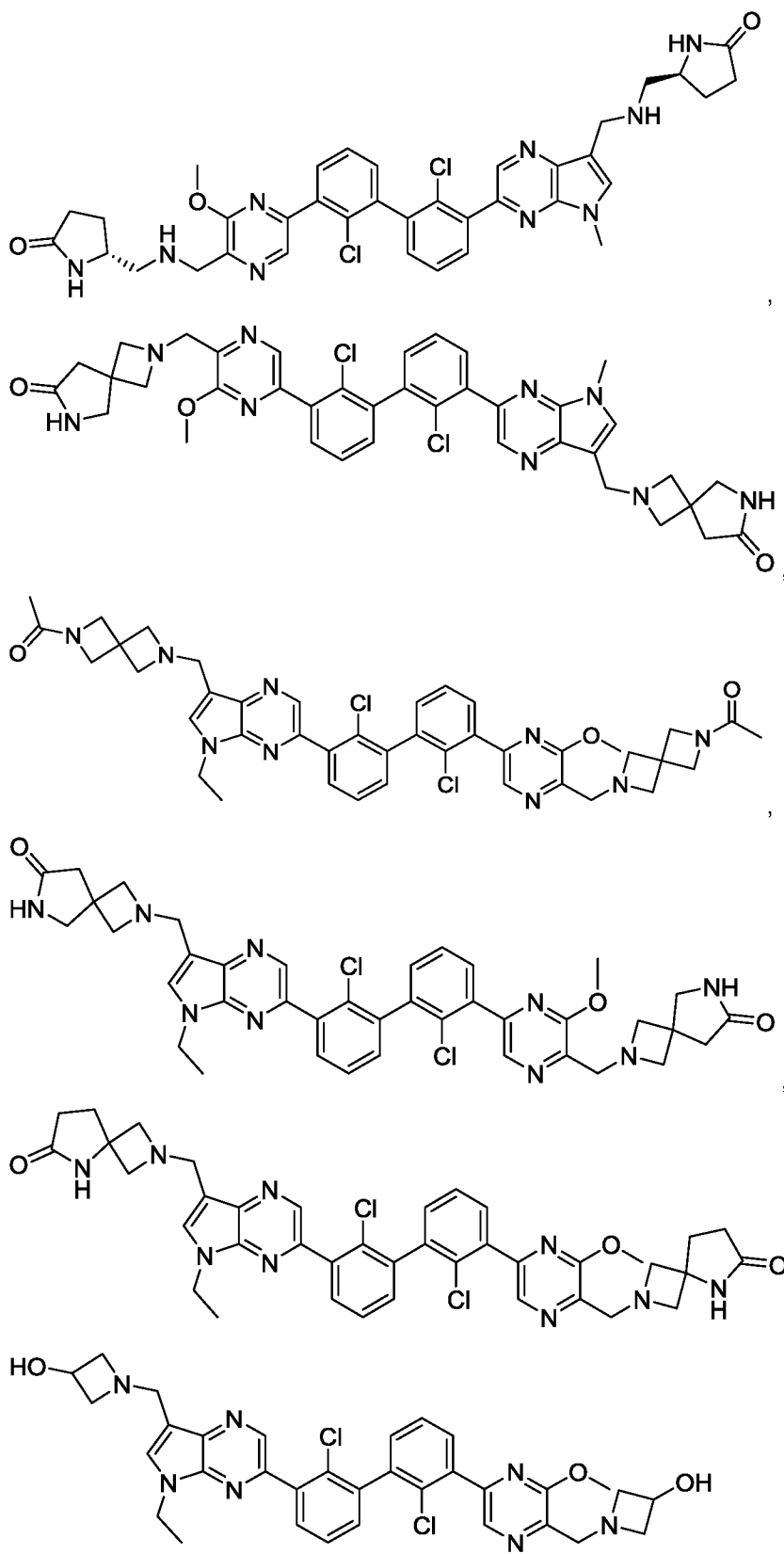


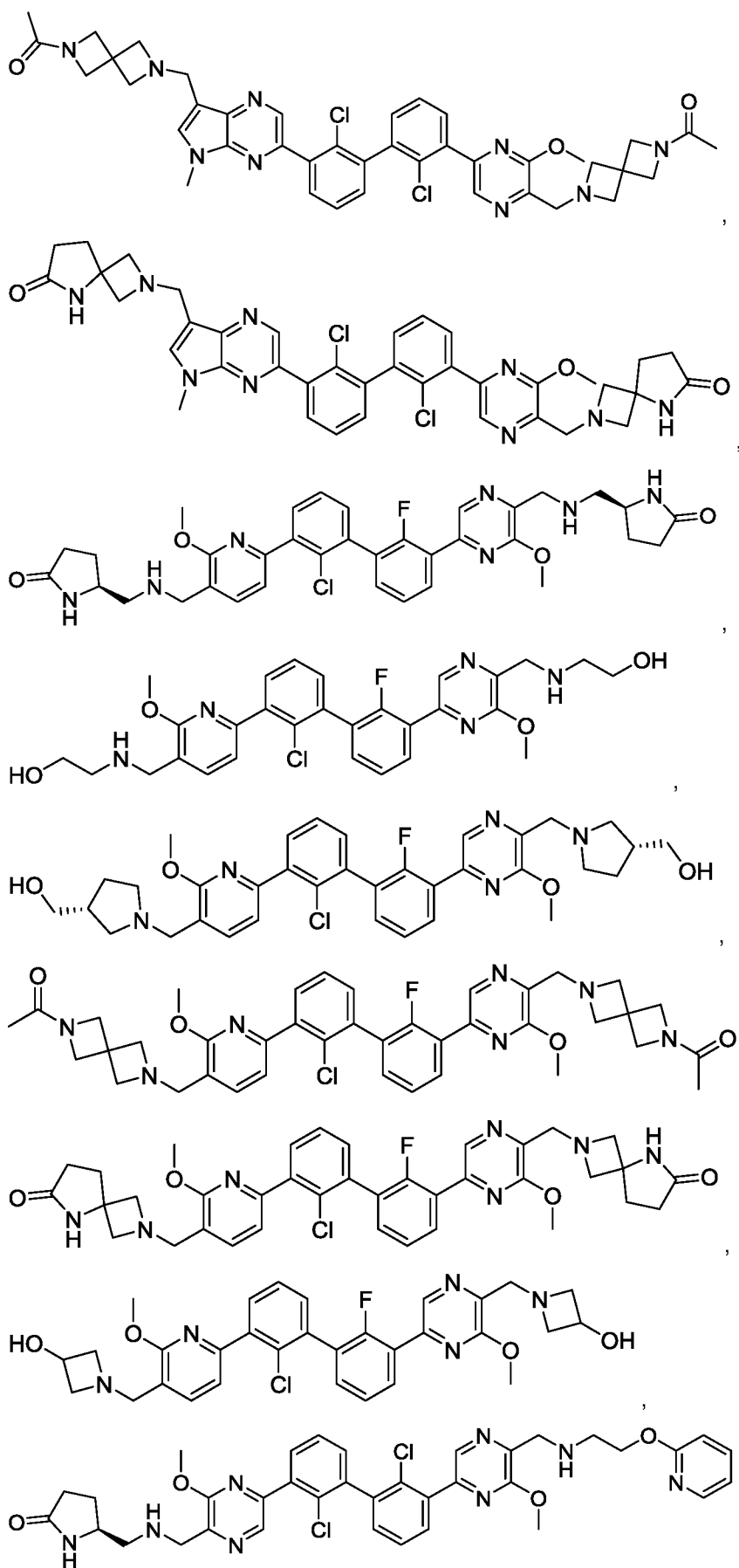


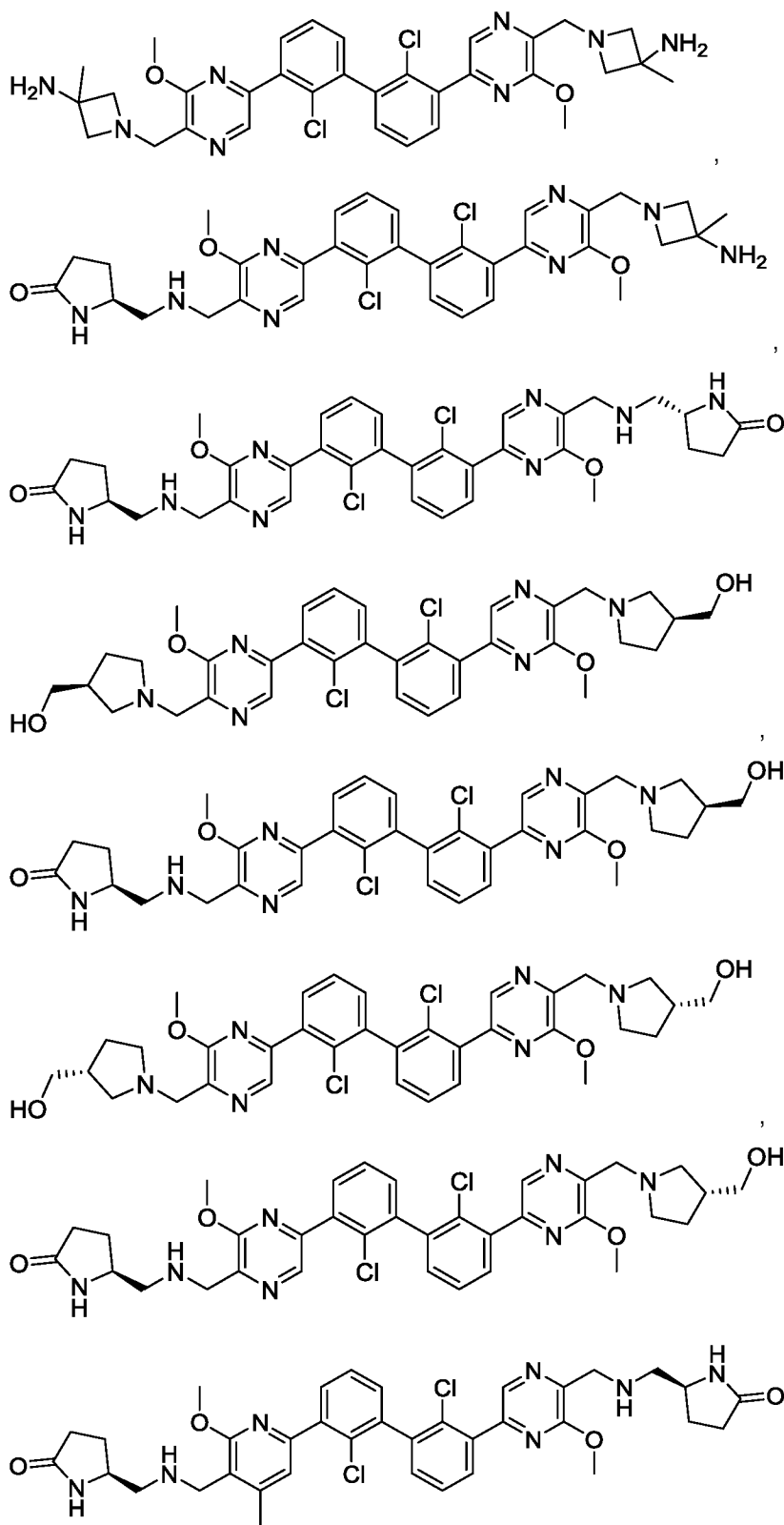


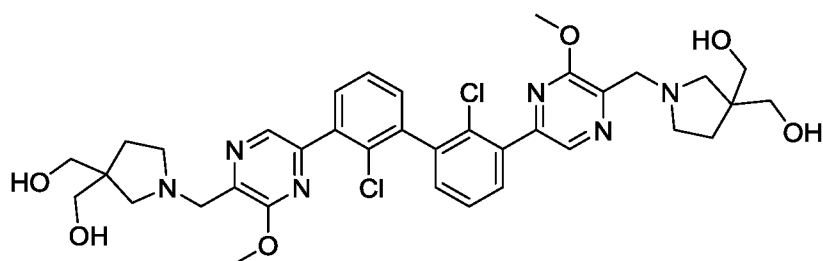
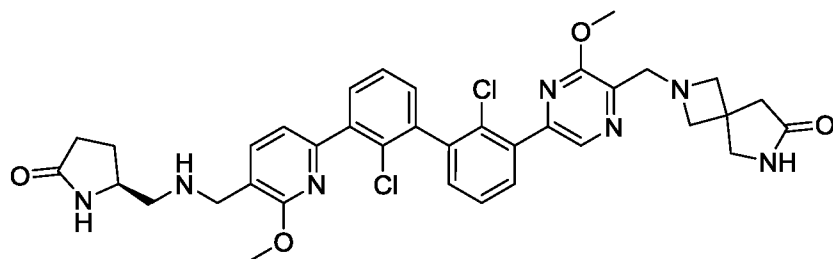
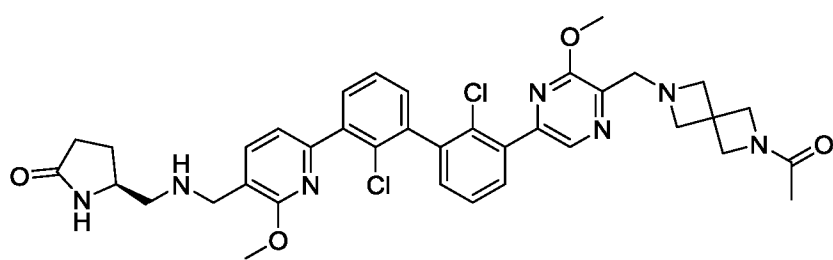
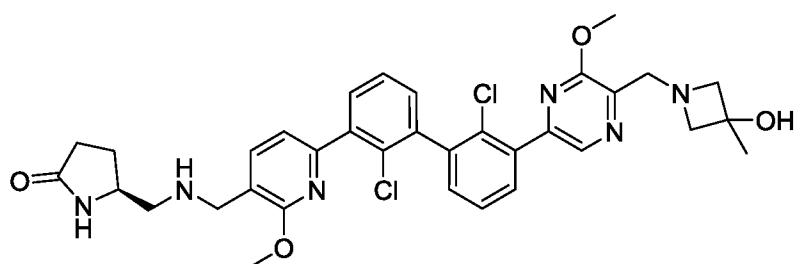
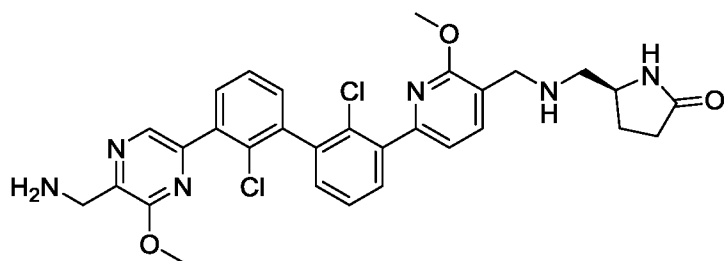
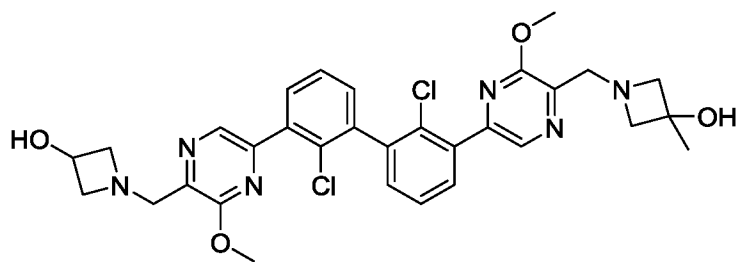


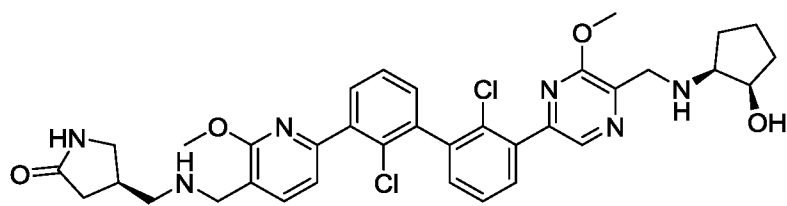
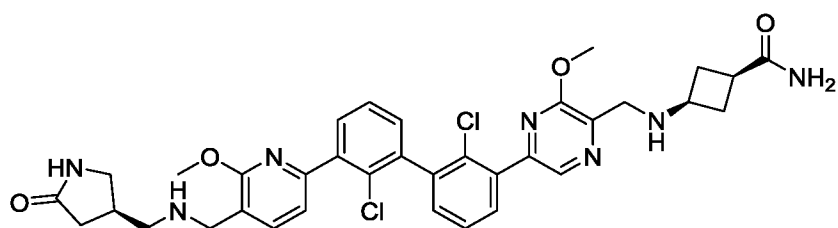
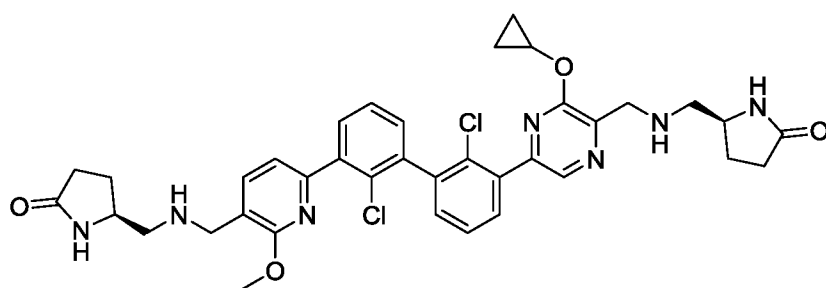
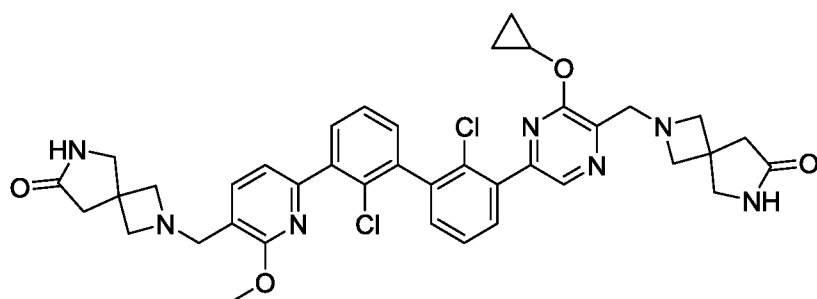
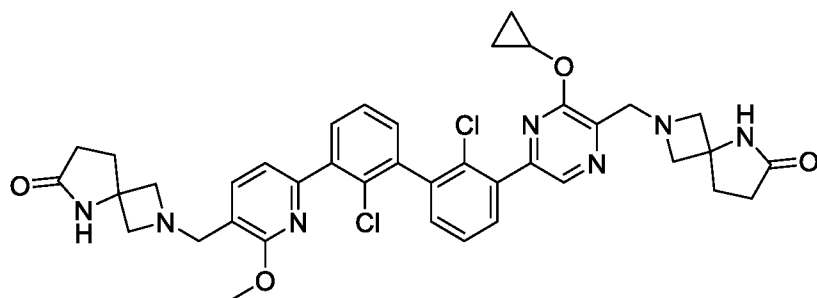
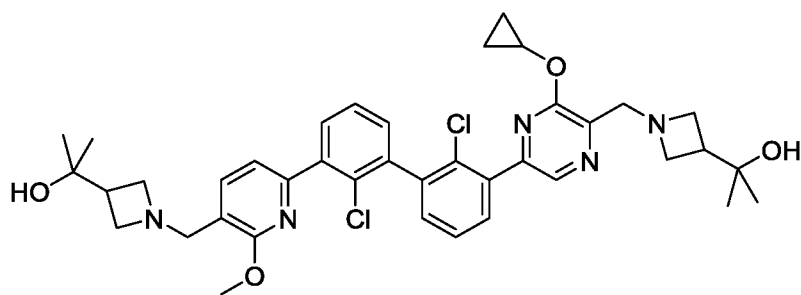


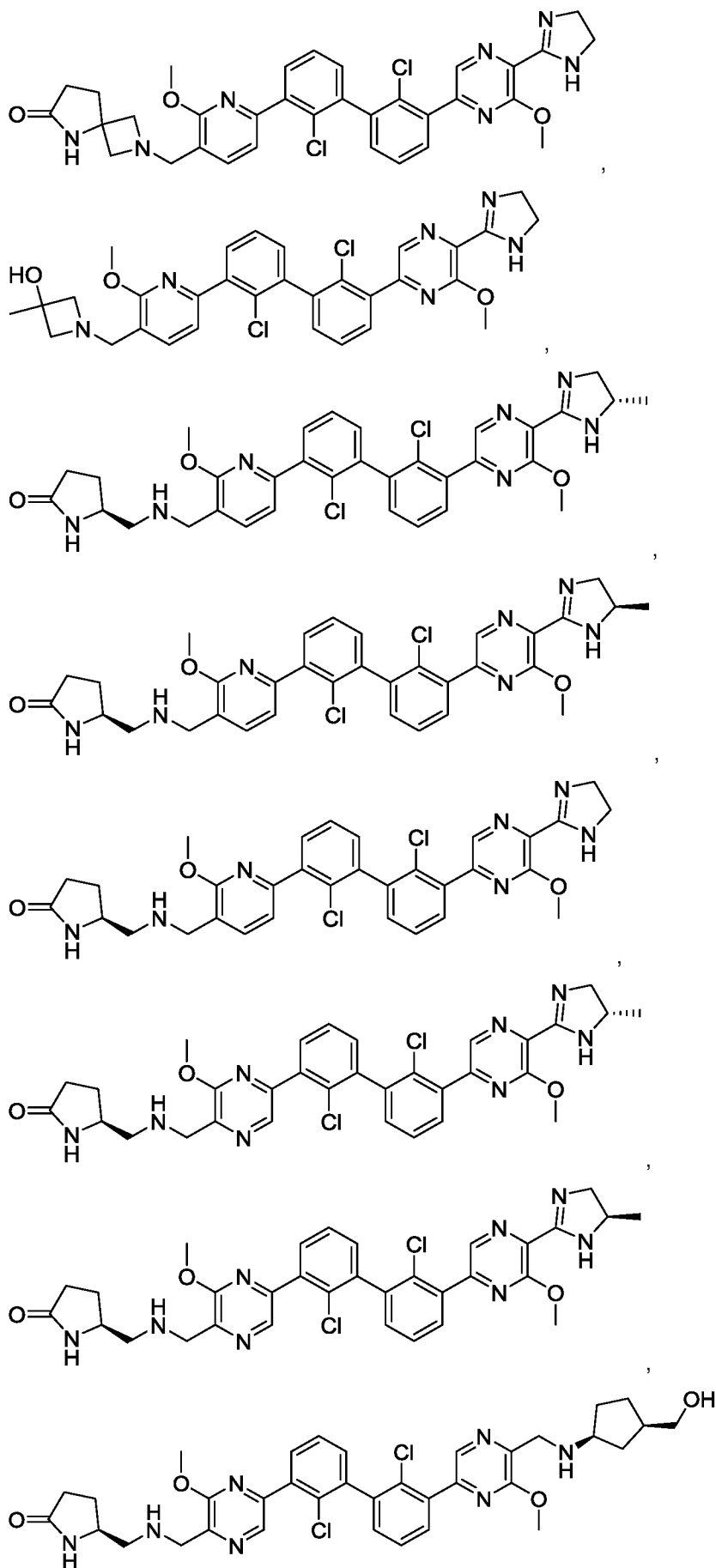


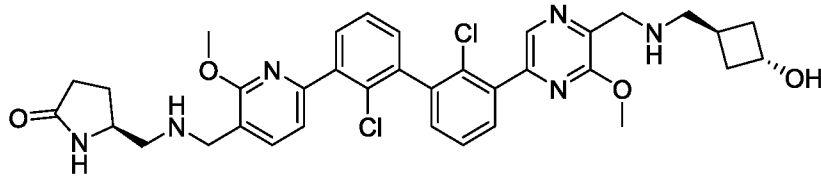
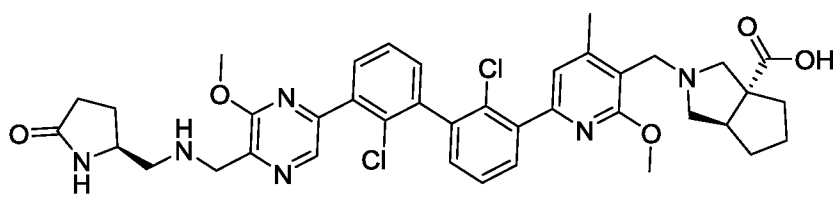
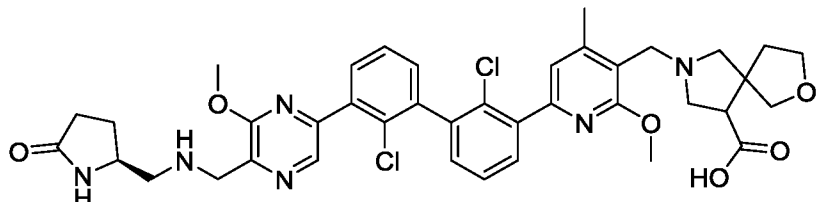
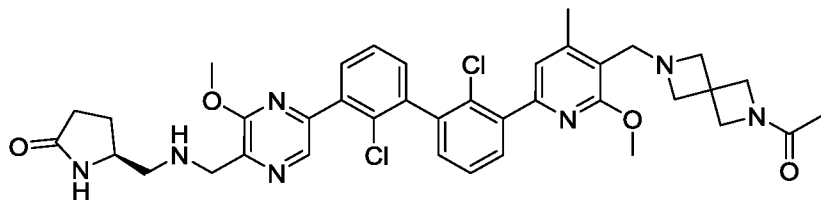
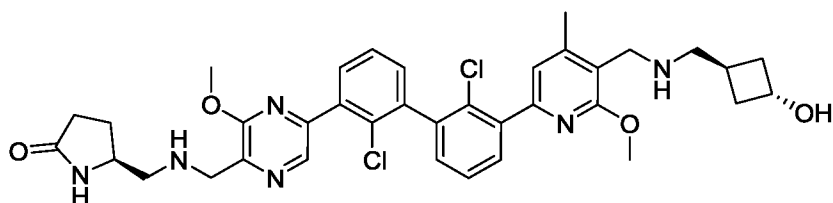
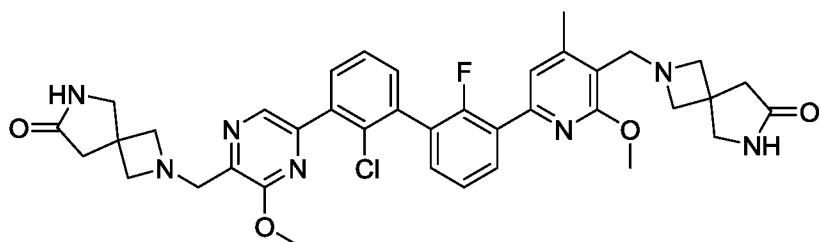
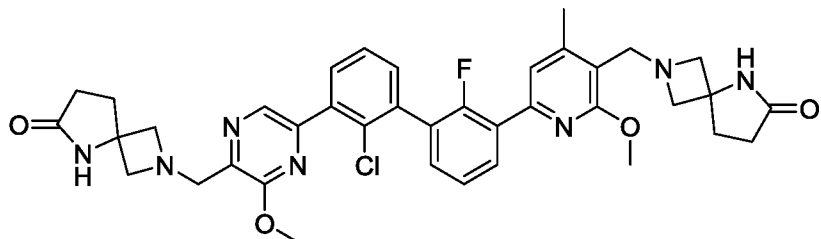
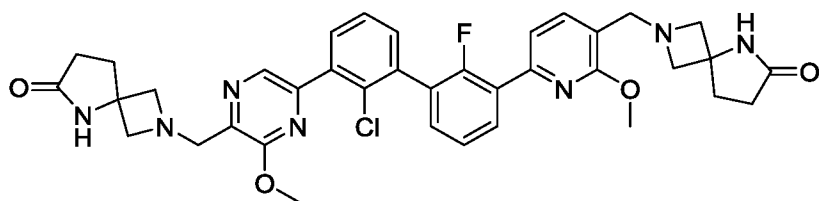


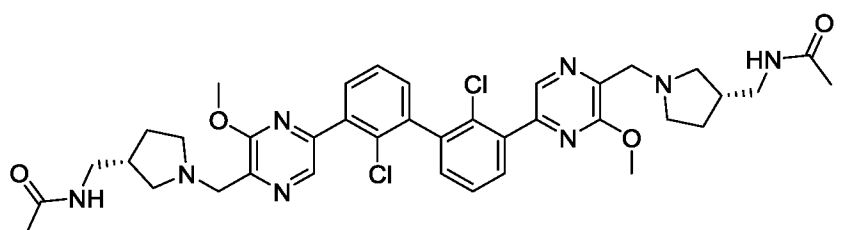
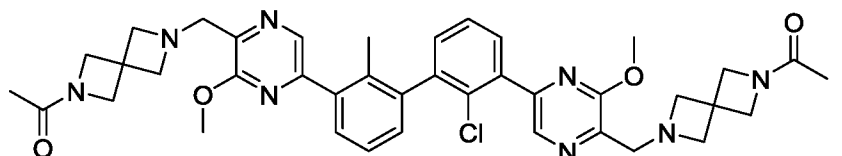
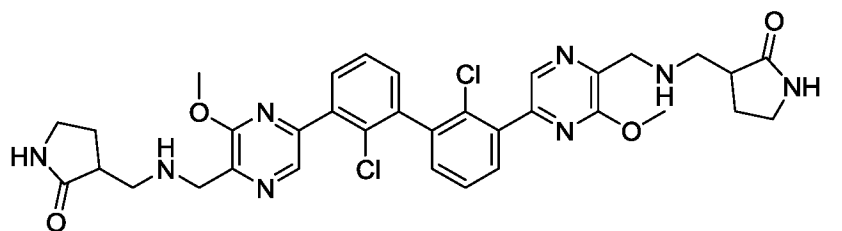
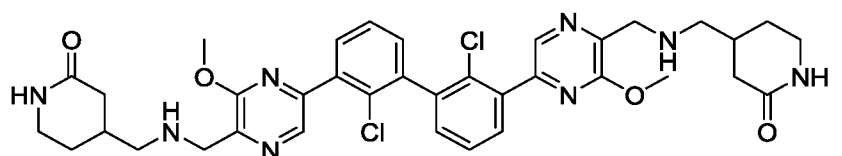
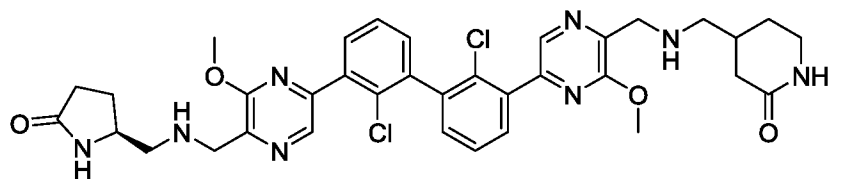
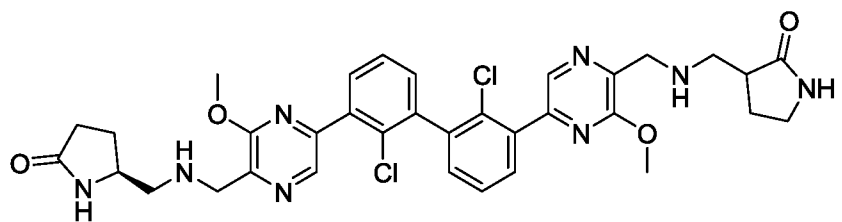
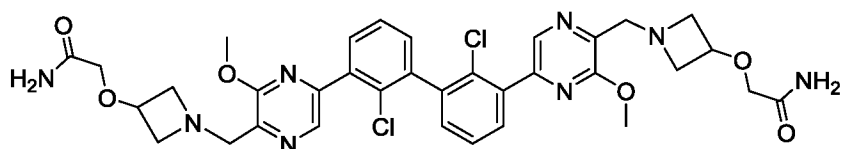






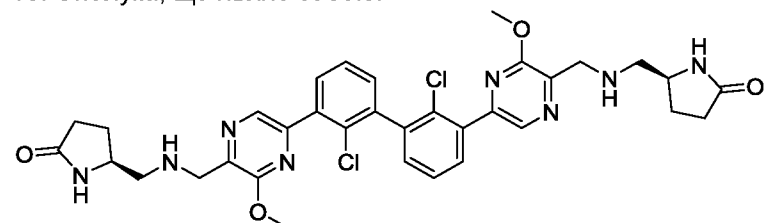






або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука, що являє собою:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

- 5 11. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну

речовину.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка додатково містить щонайменше один додатковий протираковий агент або вид терапії, вибраний з ритуксану, доксорубіцину, гемцитабіну, ніволумабу, пембролізумабу та іпіліумабу, та щонайменше одну фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

13. Фармацевтична композиція за п. 11, яка додатково містить щонайменше один додатковий протираковий агент, де додатковий протираковий агент являє собою ніволумаб, пембролізумаб, атезолізумаб або іпіліумаб.

14. Спосіб лікування раку, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятної солі.

15. Спосіб за п. 14, де рак являє собою рак підшлункової залози, рак сечового міхура, колоректальний рак, рак молочної залози, рак передміхурової залози, рак нирки, гепатоцелюлярний рак, рак легені, рак яєчника, рак шийки матки, рак шлунка, рак стравоходу, рак голови та шиї, меланому, нейроендокринний рак, рак ЦНС, рак головного мозку, рак кісток, саркому м'яких тканин, недрібноклітинний рак легені, дрібноклітинний рак легені або рак товстої кишки.

16. Спосіб за п. 14, де рак являє собою гострий лімфоцитарний лейкоз (ALL), гострий мієлоїдний лейкоз (AML), хронічний лімфоцитарний лейкоз (CLL), невелику лімфоцитарну лімфому (SLL), мієлодиспластичний синдром (MDS), мієлопроліферативне захворювання (MPD), хронічний мієлоїдний лейкоз (CML), множинну мієлому (MM), неходжкінську лімфому (NHL), мантийноклітинну лімфому (MCL), фолікулярну лімфому, макроглобулінемію Вальденстрема (WM), Т-клітинну лімфому, В-клітинну лімфому або дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому (DLBCL).

17. Спосіб за п. 15 або п. 16, що додатково включає введення пацієнту, який цього потребує, щонайменше одного додаткового протиракового агента або виду терапії, вибраного з ніволумабу, пембролізумабу, атезолізумабу, іпіліумабу, хіміотерапії, радіаційної терапії та резекційної терапії.

18. Спосіб за п. 15 або п. 16, де додатковий протираковий агент або вид терапії являє собою ніволумаб, пембролізумаб, атезолізумаб або іпіліумаб.

19. Спосіб покращення функції Т-клітин у пацієнтів з хронічним гепатитом В (ХГВ), що включає введення їм ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятної солі.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у терапії.

21. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для одержання лікарського засобу для лікування раку.

22. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль та щонайменше один додатковий протираковий агент, вибраний з ритуксану, доксорубіцину, гемцитабіну, ніволумабу, пембролізумабу та іпіліумабу, для застосування для одержання лікарського засобу для лікування раку або захворювання або стану, що піддається лікуванню шляхом інгібування PD-1, PD-L1 та/або взаємодії PD-1/PD-L1.

23. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для одержання лікарського засобу для покращення функції Т-клітин у пацієнтів з хронічним гепатитом В (ХГВ).

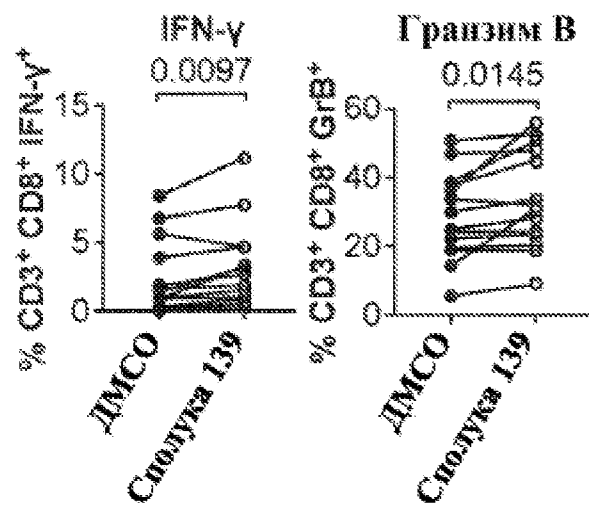


Fig. 1A

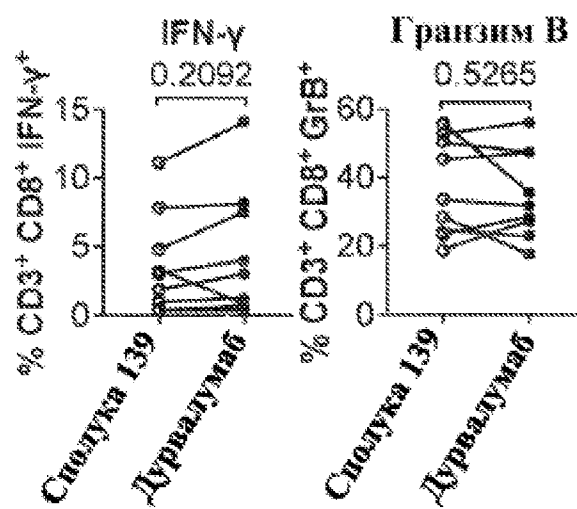
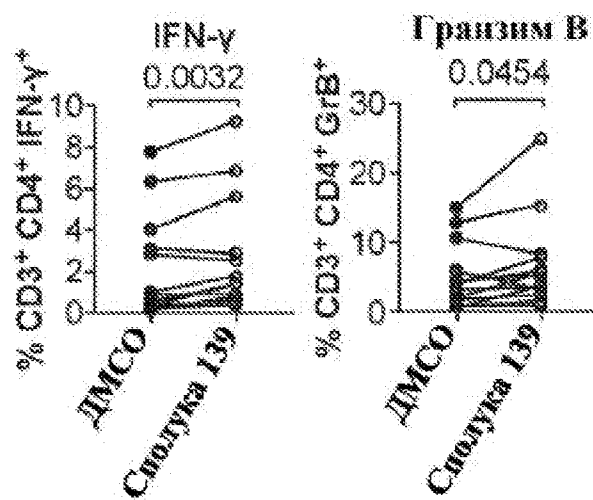
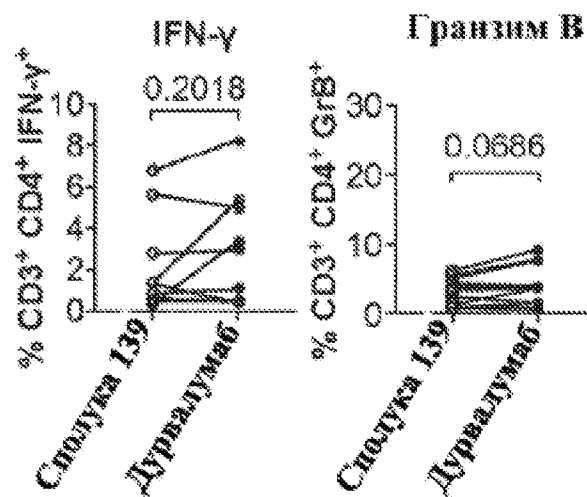


Fig. 1B



Фиг. 2А



Фиг. 2В

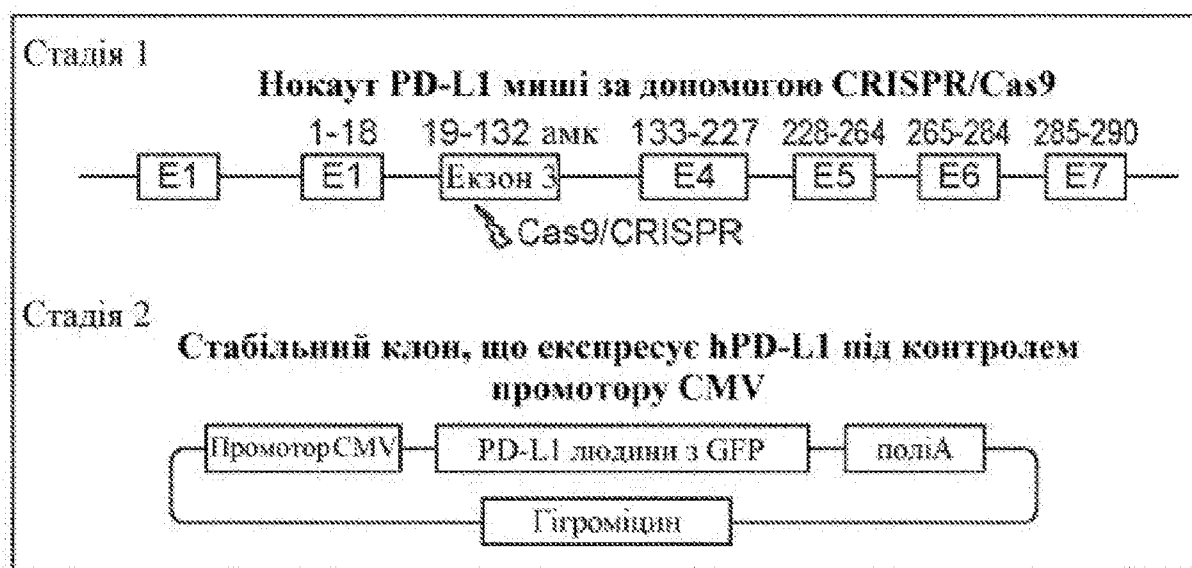


Fig. 3

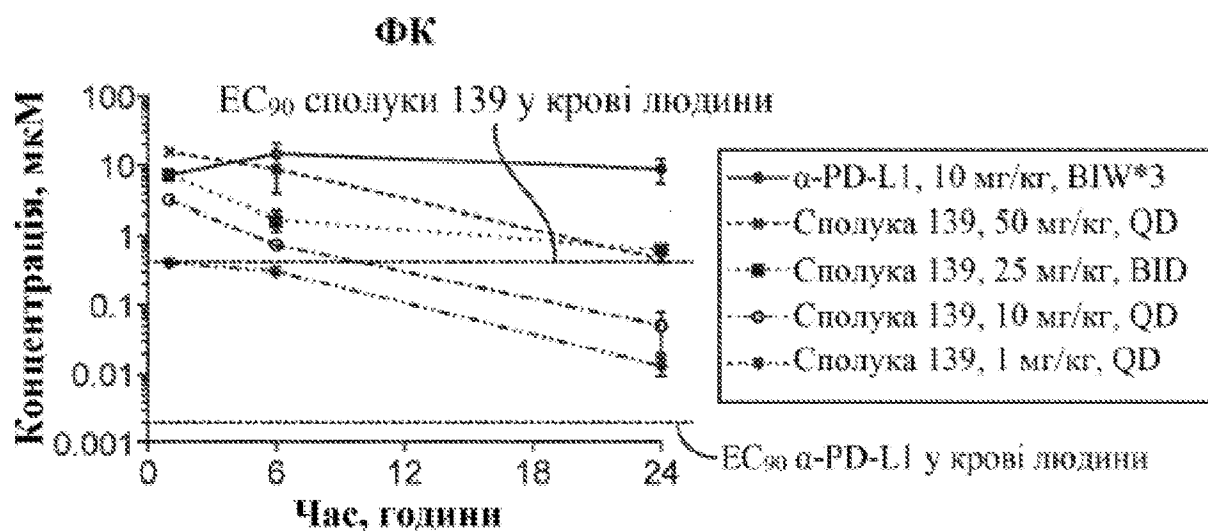
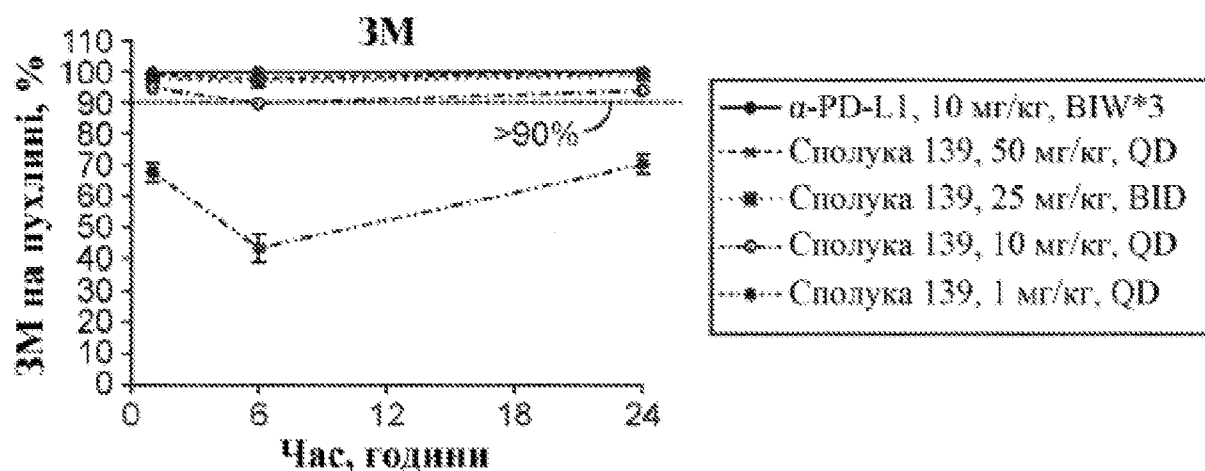
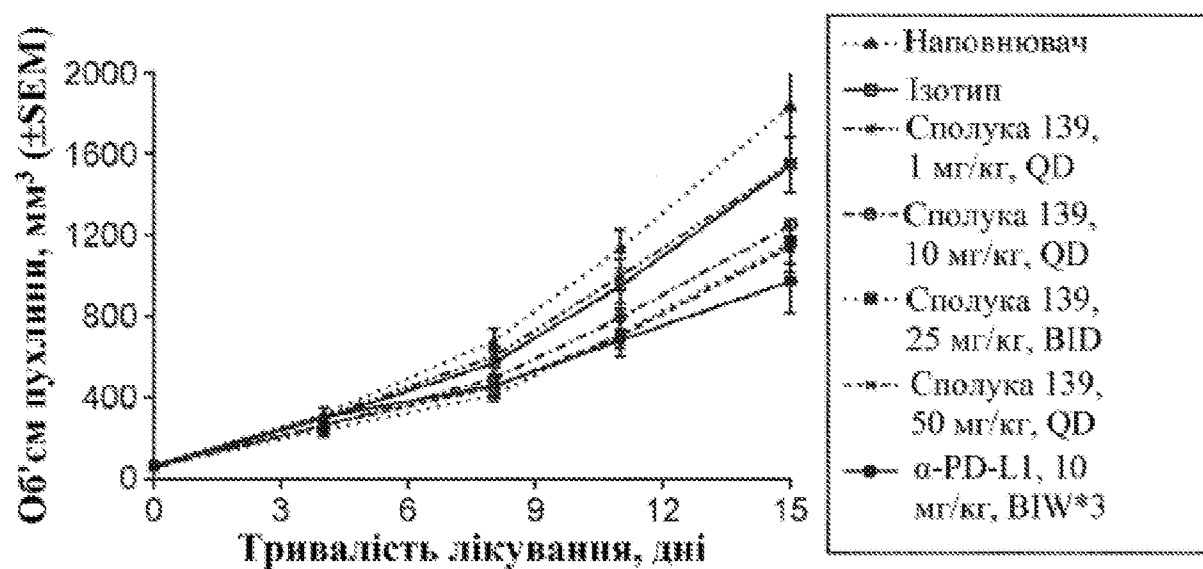


Fig. 4A



Фіг. 4В



Фіг. 5