

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201892425 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.04.30

(22) Дата подачи заявки
2017.04.05

(51) Int. Cl. C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 31/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ БЕЛКОВ

(31) 62/319,358; 62/461,301; 62/461,975

(32) 2016.04.07; 2017.02.21; 2017.02.22

(33) US

(62) 201892261; 2017.04.05

(71) Заявитель:

ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН
ИНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТИ
ДЕВЕЛОПМЕНТ ЛИМИТЕД (GB)

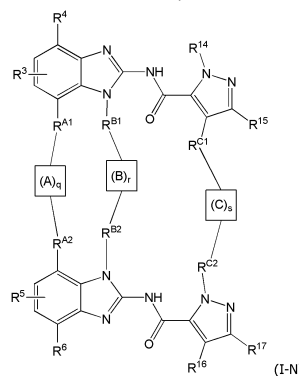
(72) Изобретатель:

Чарли Адам Кеннет, Дарси Майкл Г.,
Додсон Джейсон У., Дун Сяоян, Хьюз
Терри В., Кан Цзяньсин, Лейстер
Лара Кэтрин, Лянь Ицянь, Ли Юэ,
Мелманн Джон Ф., Невинс Нейса,
Раманджуду Джоши М., Романо
Джозеф Дж., Ван Грен З., Е Госэнь,
Чжан Даохуа (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыты соединения, имеющие формулу



где q, r, s, A, B, C, R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, R^{C1}, R^{C2}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ имеют значения, определенные здесь, или его таутомер, или соль, в частности его фармацевтически приемлемая соль.

A1

201892425

201892425

A1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ БЕЛКОВ**Родственные заявки**

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/319358, поданной 7 апреля 2016 года, предварительной заявки США № 62/461301, поданной 21 февраля 2017 года, и предварительной заявки США № 62/461975, поданной 22 февраля, 2017, содержание которых включено здесь посредством ссылки в их полном объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим амидам, которые пригодны в качестве модуляторов трансмембранного белка 173 (TMEM173), который также известен как STING (стимулятор генов интерферона) и способам их получения и применения.

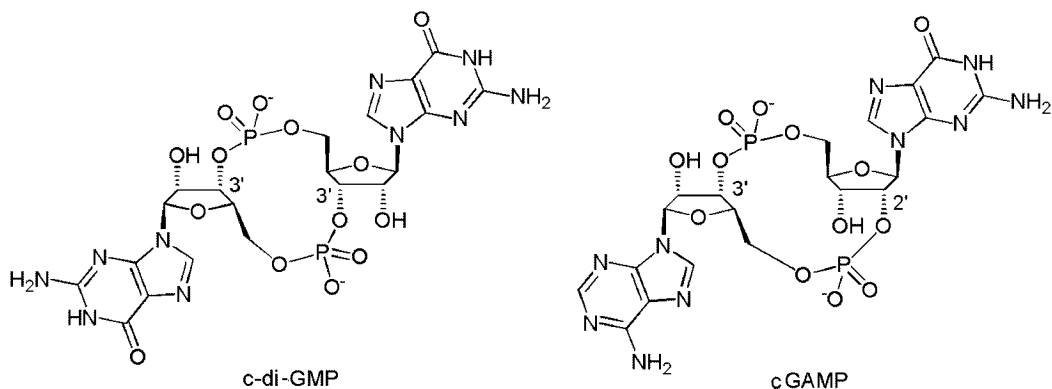
Уровень техники

Позвоночные постоянно находятся под угрозой проникновения в их организма микроорганизмов, и у них развились механизмы иммунной защиты для элиминации инфекционных патогенов. У млекопитающих эта иммунная система состоит из двух звеньев: врожденного иммунитета и адаптивного иммунитета. Врожденная иммунная система является первой линией защиты, которая инициируется паттерн-разпознающими рецепторами (PRR), которые обнаруживают лиганды из патогенов, а также ассоциированные с повреждением молекулярные структуры (Takeuchi O. et al., Cell, 2010: 140, 805-820). Идентифицировано все возрастающее число этих рецепторов, включая Toll-подобные рецепторы (TLR), рецепторы лектинов С-типа, рецепторы, подобные продукту гена-I (RIG-I), индуцируемому ретиноевой кислотой, и NOD-подобные рецепторы (NLR), а также двухцепочечные ДНК-сенсоры. Активация PRR приводит к повышающей регуляции генов, участвующих в воспалительной реакции, включая гены интерферонов типа 1, провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые подавляют репликацию патогенов и способствуют адаптивному иммунитету.

Белок-адаптер STING (стимулятор генов интерферона), также известный как TMEM 173, MPYS, MITA и ERIS, был идентифицирован в качестве центральной сигнальной молекулы в обеспечении ответа

врожденной иммунной системы на цитозольные нуклеиновые кислоты (Ishikawa H. and Barber G.N., *Nature*, 2008: 455, 674-678; WO2013/1666000). Активация STING приводит к повышающей регуляции путей IRF3 и NFκB, что, в свою очередь, приводит к индукции интерферона-β и других цитокинов. STING имеет ключевое значение для обеспечения ответов на цитозольную ДНК патогена или хозяина, и необычные нуклеиновые кислоты, называемые циклическими динуклеотидами (CDN).

Вначале CDN были идентифицированы в качестве бактериальных вторичных мессенджеров, ответственных за регуляцию многочисленных ответов в прокариотической клетке. Бактериальные CDN, такие как c-di-GMP, представляют собой симметричные молекулы, характеризующиеся двумя 3'-5'-фосфодиэфирными связями.



Прямая активация STING бактериальными CDN недавно была подтверждена с помощью рентгеновской кристаллографии (Burdette D. L. и Vance R. E., *Nature Immunology*, 2013: 14, 19-26). Таким образом, бактериальные CDN и их аналоги привлекли к себе интерес в качестве потенциальных вакцинных адъювантов (Libanova R. et al., *Microbial Biotechnology* 2012: 5, 168-176; WO2007/054279; WO2005/087238).

Позднее ответная реакция на цитозольную ДНК была тщательно исследована, и было показано, что она включает генерацию, при участии фермента, называемого синтетазой циклического GMP-AMP (cGAS, ранее известную как C6orf150 или MB21D1), новой сигнальной молекулы CDN млекопитающего, идентифицированной как cGAMP, которая затем активирует STING. В отличие от бактериальных CDN, cGAMP является несимметричной молекулой, характеризующейся смешанными 2',5'- и 3',5'-фосфодиэфирными

связями (Gao P. et al., *Cell*, 2013: 153, 1094-1107). Взаимодействие cGAMP (II) со STING также было показано рентгеновской кристаллографией (Cai X. et al., *Molecular Cell*, 2014: 54, 289-296).

Интерферон был впервые описан в качестве соединения, которое может защищать клетки от вирусной инфекции (Isaacs & Lindemann, *J. Virus Interference, Proc. R. Soc. Lon., S. Biol. Sci.*, 1957: 147, 258-267). У человека интерфероны типа I представляют собой семейство родственных белков, кодируемых генами в хромосоме 9, и которые кодируют, по меньшей мере, 13 изоформ интерферона альфа (IFN α) и одну изоформу интерферона бета (IFN β). Рекомбинантный IFN α был первым официально разрешенным биологическим терапевтическим средством и обеспечивал важную терапию при вирусных инфекциях и раке. Как и прямая противовирусная активность на клетках, известно, что интерфероны являются эффективными модуляторами иммунного ответа, воздействуя на клетки иммунной системы.

Введение низкомолекулярного соединения, которое может модулировать врожденный иммунный ответ, включая активацию или ингибирование продукции интерферона типа I и других цитокинов, может стать важной стратегией лечения или профилактики заболеваний человека, включая вирусные инфекции и аутоиммунные заболевания. Данный тип иммуномодулирующей стратегии имеет потенциал для идентификации соединений, которые могут быть полезны не только для врожденного иммунитета при инфекционных заболеваниях, но также и при раке (Zitvogel L., et al., *Nature Immunology*, 2015, 15 (7), p405-414), аллергических заболеваниях (Moisan J. et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2006: 290, L987-995), нейродегенеративных заболеваниях, таких как боковой амиотрофический склероз и рассеянный склероз (Lemos H. et al., *J. Immunol.*, 2014: 192 (12), 5571-8; Cirulli E. et al., *Science*, 2015: 347 (6229), 1436-41, Freischmidt A., et al., *Nat. Neurosci.*, 18 (5), 631-6), других воспалительных состояниях, таких как синдром раздраженного кишечника (Rakoff-Nahoum S., *Cell.*, 2004, 23, 118 (2): 229-41) и в качестве

вакцинных адъювантов (Persing et al. Trends Microbiol. 2002: 10 (10 Suppl), S32-7 и Dubensky et al., Therapeutic Advances in Vaccines, опубликованные в интернете 5 сентября 2013 г.).

STING имеет важное значение для защиты хозяина от микробов, включая защиту от ДНК- и РНК-содержащих вирусов и бактерий (см. Barber et al., Nat. Rev. Immunol., 2015: 15(2): 87-103, Ma и Damania, Cell Host & Microbe, 2016: 19(2) 150-158). У вирусов, относящихся к семействам Herpesviridae, Flaviviridae, Coronaviridae, Papillomaviridae, Adenoviridae, Hepadnaviridae, Ortho- и Paramyxoviridae и Rhabdoviridae, развились механизмы ингибирования STING-опосредованной продукции интерферона типа I и уклонения от иммунного надзора хозяина (Holm et al., Nat. Comm. 2016: 7: 10680; Ma et al., PNAS 2015: 112 (31) E4306-E4315, Wu et al, Cell Host Microbe 2015: 18 (3) 333-44, Liu et al, J. Virol. 2016: 90 (20) 9406-19, Chen et al., Protein Cell, 2014: 5 (5) 369-81, Lau et al., Science, 2013: 350 (6260) 568-71; Ding et al., J. Hepatol., 2013: 59 (1) 52-8; Nitta et al., Hepatology, 2013 57 (1) 46-58, Sun et al., PloS One, 2012: 7 (2) e30802, Aguirre et al., PloS Pathog, 2012: 8 (10) e1002934; Ishikawa et al., Nature, 2009: 461 (7265) 788- 92). Таким образом, активация STING небольшой молекулой может быть полезной для лечения этих инфекционных заболеваний.

Напротив, повышенная и пролонгированная продукция IFN типа I связана с различными хроническими инфекциями, включая инфекции, вызванные микобактериями (Collins et al., Cell Host Microbe, 2015: 17 (6) 820-8); Wassermann et al., Cell Host Microbe, 2015: 17 (6) 799-810; Watson et al., Cell Host Microbe, 2015: 17 (6) 811-9), франциселлами (Storek et al., J. Immunol., 2015: 194 (7) 3236-45; Jin et al., J. Immunol., 2011: 187 (5) 2595-601), хламидиями (Prantner et al., J. Immunol., 2010: 184 (5) 2551-60; плазмодиями (Sharma et al., Immunity, 2011: 35 (2) 194-207 и ВИЧ (Herzner et al., Nat. Immunol., 2015 16 (10) 1025-33, Gao et al., Science, 2013: 341 (6148) 903-6. Аналогичным образом, избыточная продукция интерферона типа I встречается у пациентов со сложными формами аутоиммунного заболевания. Результаты генетических исследований у людей, и эксперименты на

животных моделях подтверждают гипотезу о том, что ингибирование STING приводит к снижению продукции интерферона типа I, что, в свою очередь, контролирует аутоиммунные заболевания (Crow Y.J. et al., Nat. Genet., 2006; 38 (8) 38917-920, Stetson D.B. et al., Cell, 2008; 134 587-598). Следовательно, ингибиторы STING обеспечивают лечение пациентов с хронической продукцией интерферона типа I и провоспалительных цитокинов, связанной с инфекциями или сложными аутоиммунными заболеваниями. Аллергические заболевания ассоциированы с нарушенным Th2 иммунным ответом на аллергены. Ответные Th2 реакции связаны с повышенными уровнями IgE, которые через его воздействие на тучные клетки повышают гиперчувствительность к аллергенам, что приводит к развитию симптомов, наблюдаемых, например, при аллергическом рините и астме. У здоровых людей иммунный ответ на аллергены является более сбалансированным со смешанным Th2/Th1 ответом и ответом регуляторных Т-клеток. Показано, что индукция интерферонов типа I приводит к снижению продукции цитокинов Th2-типа в локальной среде и способствует индукции Th1/Treg ответов. В этом контексте индукция интерферонов типа I, например, активация STING, может принести пользу при лечении аллергических заболеваний, таких как астма и аллергический ринит (Huber J.P. et al., J. Immunol., 2010: 185, 813-817).

Было показано, что соединения, которые связываются со STING и функционируют в качестве агониста, индуцируют интерфероны типа I и другие цитокины при инкубации с человеческими PBMC. Соединения, которые индуцируют человеческие интерфероны, могут быть полезными в лечении различных расстройств, например, в лечении аллергических заболеваний и других воспалительных состояний, например, аллергического ринита и астмы, лечении инфекционных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, предраковых заболеваний и рака, и также могут быть полезны в качестве иммугенной композиции или вакцинных адъювантов. Соединения, которые связываются со STING, могут функционировать в качестве антагонистов и могут быть полезны в лечении, например, аутоиммунных заболеваний. Предусматривается, что нацеливание на STING активирующими или ингибирующими агентами

может быть перспективным подходом для лечения заболеваний и состояний, при которых эффективна модуляция пути IFN типа I, включая воспалительные, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, рак, предраковые заболевания, и в качестве иммуногенной композиции или вакцинных адъювантов.

При раке кожи и различных вирусных инфекциях кожи создается особая иммунная среда, и активация местного иммунного ответа на очаги поражения может быть актуальным терапевтическим подходом. Агонисты STING могут использоваться для лечения вирусных бородавок, поверхностных злокачественных заболеваний кожи и предраковых актинических кератозов. Посредством двойного механизма действия активация STING (например, с помощью доставки пластырем с микроиглами или препарата для местного применения), может использоваться для контроля HPV непосредственно через продукцию интерферона типа I с его противовирусной активностью и косвенно путем усиления адаптивного иммунного ответа ниже активации врожденной иммунной системы. Агонист STING может активировать врожденный иммунный ответ в очаге поражения и регулировать Т-клеточный ответ против HPV.

Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что спонтанная активация пути STING в резидентных в опухолях дендритных клетках приводит к продукции IFN типа I и адаптивным иммунным ответам против опухолей. Кроме того, активация этого пути в антигенпрезентирующих клетках (APCs) в микросреде опухоли приводит к последующему праймированию Т-клеток на связанные с опухолью антигены (Corrales and Gajewski, Clin. Cancer Res., 21 (21); 4774-9, 2015).

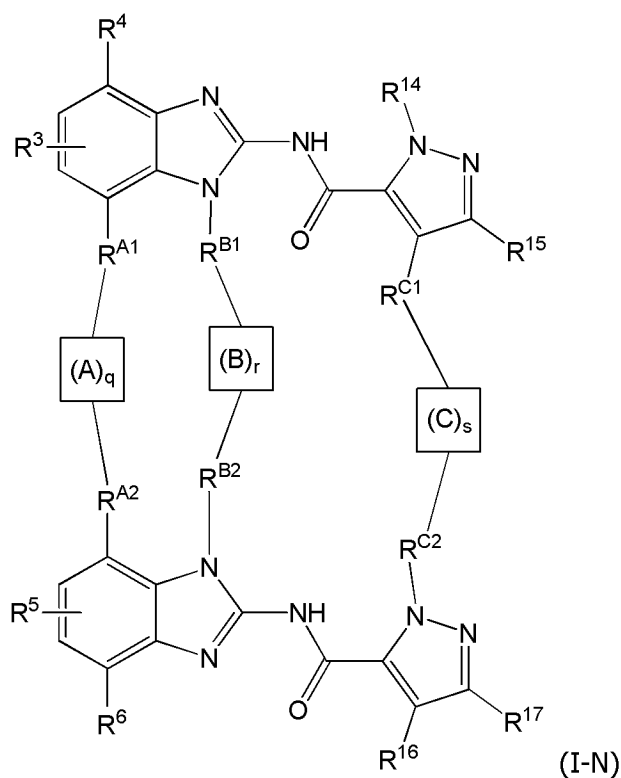
В международных патентных заявках WO 02014/093936, WO 02014/189805, WO2013/185052, US2014/0341976, WO 2015/077354, PCT/EP2015/062281 и GB 1501462.4 раскрыты некоторые циклические динуклеотиды и их применение в индукции иммунного ответа посредством активации STING.

Соединения по настоящему изобретению модулируют активность STING и, соответственно, могут оказывать полезное терапевтическое действие в лечении заболеваний, расстройств

и/или состояний, при которых модуляция STING (стимулятора генов интерферона) является полезной, например, для лечения воспаления, аллергических и аутоиммунных заболеваний, инфекционных заболеваний, рака, предраковых заболеваний, и в качестве вакцинных адъювантов.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединению формулы (I-N):



где:

q равно 0 или 1;

r равно 0 или 1;

s равно 0 или 1;

где $q+r+s=1$ или 2;

когда q равно 0, то R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет H, атом галогена, гидроксигруппу, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^{I}R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4\text{алкил})-N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_1-C_4\text{алкил})-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный ($C_1-C_6\text{алкил}$), необязательно замещенный ($C_1-C_6\text{алкил}$) окси-, необязательно замещенный ($C_1-C_6\text{алкил}$) амино- и необязательно замещенный ($C_1-C_6\text{алкил}$) ($C_1-C_4\text{алкил}$) амино-,

где ($C_1-C_6\text{алкил}$) указанного необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкила}$), необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкил}$) окси-,

необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкил) амино- и необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкил) (C_1 - C_4 алкил) амино- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_1 - C_4 алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино-, (C_1 - C_6 алкил) амино-, (C_1 - C_6 алкил) (C_1 - C_6 алкил) амино-, $-N(R^e)(R^f)$, $-N(R^e)(R^f)$, галоген (C_1 - C_6 алкил), гидроксигруппа (C_1 - C_4 алкил)-, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген (C_1 - C_4 алкокси)-, C_1 - C_4 алкокси-, гидроксигруппа (C_2 - C_4 алкокси)-, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-C_1$ - C_4 алкил- (C_1 - C_4 алкокси) или C_1 - C_4 алкокси- (C_1 - C_4 алкокси)-;

когда r равно 0, то R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, галоген (C_1 - C_6 алкил), необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил,

где указанный необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, нитро-, $-R^c$, $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^d$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SO^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SO_2R^c$ и $-NR^d SO_2R^c$;

когда s равно 0, то R^{C1} представляет H, атом галогена или C_1 - C_4 алкил, и R^{C2} представляет необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил, где указанный необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

когда q равно 1, то R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, $-NR^e-$ или $-O-$, и A, взятый вместе с R^{A1} и R^{A2} , образует связывающую группу, где A представляет -галоген (C_1 - C_{12} алкил)-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_{12} алкил-, необязательно замещенный $-C_2$ - C_{12} алкенил-, необязательно замещенный $-C_2$ - C_{12} алкинил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил-фенил- C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкил- или необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_6 алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1$ - C_{12} алкила- необязательно замещенного $-C_2$ - C_{12} алкенила-, необязательно замещенного $-C_2$ - C_{12} алкинила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил-фенил- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкила- или необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_6 алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген (C_1 - C_4 алкила), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCO_2R^c$, $-NR^dSO_2R^c$, $-NR^dCO_2R^c$, и $-NR^dSO_2R^c$, и

C_3 - C_6 циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил-

фенил- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) $-C_1-C_6$ алкила- или необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (5-6-членный гетероарил) $-C_1-C_6$ алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, $(C_1-C_4$ алкил) амина-, $(C_1-C_4$ алкил) $(C_1-C_4$ алкил) амина-, C_1-C_4 алкила, галоген (C_1-C_4 алкила), галоген (C_1-C_4 алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксигруппы (C_1-C_4 алкокси)-, $-(C_1-C_4$ алкоксил) $-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4$ алкоксил) $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ и C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4 алкокси)-;

когда r равно 1, то R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и B , взятый вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует связывающую группу, где B представляет связь или B представляет $-$ галоген (C_1-C_{10} алкил)-, необязательно замещенный $-C_1-C_{10}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_2-C_{10}$ алкенил-, необязательно замещенный $-C_2-C_{10}$ алкинил-, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил- $O-C_1-C_6$ алкил-, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкил-, необязательно замещенный C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный $-C_1-C_4$ алкил- (C_3-C_6 циклоалкил) $-C_1-C_4$ алкил-, необязательно замещенный $-C_1-C_4$ алкил-фенил- C_1-C_4 алкил-, необязательно замещенный $-C_1-C_4$ алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) $-C_1-C_4$ алкил- или необязательно замещенный $-C_1-C_4$ алкил- (5-6-членный гетероарил) $-C_1-C_4$ алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1-C_{10}$ алкила-, необязательно замещенного $-C_2-C_{10}$ алкенила-, необязательно замещенного $-C_2-C_{10}$ алкинила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- $O-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил- (C_3-C_6 циклоалкил) $-C_1-C_4$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил-фенил- C_1-C_4 алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) $-C_1-C_4$ алкила- или необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил- (5-6-членный гетероарил- C_1-C_4 алкила)- необязательно замещена 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбран из

атома галогена, галоген (C_1 - C_4 алкила), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d OR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$, и $-NR^d SO_2R^c$,

и

C_3 - C_6 циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_1$ - C_4 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_4 алкил-фенил- C_1 - C_4 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_4 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкила- или необязательно замещенного $-C_1$ - C_4 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_4 алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, (C_1 - C_4 алкил)амино-, (C_1 - C_4 алкил)(C_1 - C_4 алкил)амино-, C_1 - C_4 алкила, галоген (C_1 - C_4 алкила), галоген (C_1 - C_4 алкокси)-, C_1 - C_4 алкокси-, гидроксигруппы (C_2 - C_4 алкокси)-, $-(C_2$ - C_4 алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2$ - C_4 алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ и C_1 - C_4 алкокси- (C_1 - C_4 алкокси)-;

когда s равно 1, то R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и C , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где C представляет -галоген (C_1 - C_{12} алкил)-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_{12} алкил-, необязательно замещенный $-C_2$ - C_{12} алкенил- необязательно замещенный $-C_2$ - C_{12} алкинил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил-фенил- C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкил- или необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_6 алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1$ - C_{12} алкила-, необязательно замещенного $-C_2$ - C_{12} алкенила-, необязательно замещенного $-C_2$ - C_{12} алкинила-, необязательно

замещенного $-C_1-C_6$ алкил-О- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (C_3-C_6 циклоалкил) $-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил-фенил- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- ($4-6$ -членный гетероциклоалкил) $-C_1-C_6$ алкила- или необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- ($5-6$ -членный гетероарил) $-C_1-C_6$ алкила- необязательно замещена 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген (C_1-C_4 алкила), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d OR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$, и $-NR^d SO_2R^c$,

и

C_3-C_6 циклоалкильная, фенильная, $4-6$ -членная гетероциклоалкильная или $5-6$ -членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного $4-6$ -членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного $5-6$ -членного гетероарила, необязательно замещенного C_1-C_4 алкил- (C_3-C_6 циклоалкил) C_1-C_4 алкила-, необязательно замещенного C_1-C_4 алкил-фенил- C_1-C_4 алкила-, необязательно замещенного C_1-C_4 алкил- ($4-6$ -членный гетероциклоалкил) C_1-C_4 алкила- или необязательно замещенного C_1-C_4 алкил- ($5-6$ -членный гетероарил) $-C_1-C_4$ алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, (C_1-C_4 алкил) амина-, (C_1-C_4 алкил) (C_1-C_4 алкил) амина-, C_1-C_4 алкила, галоген (C_1-C_4 алкила), галоген (C_1-C_4 алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксигруппы (C_2-C_4 алкокси)-, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ и C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4 алкокси)-;

R^3 и R^5 каждый независимо представляет $-CON(R^d)(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет $-CON(R^d)(R^f)$, и другой из R^3 и R^5 представляет H, COOH или $-CO_2(R^c)$;

R^4 и R^6 каждый независимо выбран из H, атома галогена, галоген (C_1-C_6 алкила), галоген (C_1-C_6 алкокси)-, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-NH_2$, $-NR^c R^c$, $-NR^c R^d$, $-COR^c$, $-CO_2R^c$, $-N(R^d)COR^c$, $-N(R^d)SO_2R^c$, $-N(R^g)SO_2(C_1-C_2$ алкил) $-N(R^h)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_1-$

C_2 алкил) $-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенного (C_1-C_6 алкила), необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил)окси-, необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил)амино- и необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил) (C_1-C_4 алкил)амино-,

где (C_1-C_6 алкил) указанного необязательно замещенного (C_1-C_6 алкила), необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил)окси-, необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил)амино- и необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил) (C_1-C_4 алкил)амино- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, $-NR^dSO_2R^c$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, амино-, (C_1-C_4 алкил)амино-, (C_1-C_4 алкил) (C_1-C_4 алкил)амино-, C_1-C_4 алкила, галоген (C_1-C_4 алкила), гидроксигруппы (C_1-C_4 алкила)-, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(R^IR^{II})_2$, галоген (C_1-C_4 алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксигруппы (C_2-C_4 алкокси)-, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4 алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

R^{14} представляет необязательно замещенный C_1-C_4 алкил, где указанный необязательно замещенный C_1-C_4 алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

R^{16} представляет H, атом галогена или C_1-C_4 алкил;

R^{15} и R^{17} каждый независимо представляет H, циклопропил или C_1-C_4 алкил;

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

R^b каждый независимо представляет C_1-C_4 алкил, галоген (C_1-C_4 алкил), $-(C_1-C_4$ алкил)-OH, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, -

$(C_1-C_4\text{алкил})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-N(R^e)(R^f)$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-CO-(C_1-C_4\text{алкил})$ или $-(C_1-C_4\text{алкил})-CO-O-(C_1-C_4\text{алкил})$;

R^c каждый независимо представляет $C_1-C_4\text{алкил}$, галоген ($C_1-C_4\text{алкил}$), $-(C_1-C_4\text{алкил})-OH$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-N(R^e)(R^f)$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-CO-(C_1-C_4\text{алкил})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-CO-O-(C_1-C_4\text{алкил})$, необязательно замещенный $C_3-C_6\text{циклоалкил}$, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил, необязательно замещенный $-C_1-C_4\text{алкил}-C_3-C_6\text{циклоалкил}$, необязательно замещенный $-C_1-C_4\text{алкил}-\text{фенил}$, необязательно замещенный $-C_1-C_4\text{алкил}-4-6\text{-членный}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный $-C_1-C_4\text{алкил}-5-6\text{-членный}$ гетероарил или необязательно замещенный $-C_1-C_4\text{алкил}-9-10\text{-членный}$ гетероарил,

где $C_3-C_6\text{циклоалкильная}$, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-10-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного $C_3-C_6\text{циклоалкила}$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 9-10-членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_1-C_4\text{алкил}-C_3-C_6\text{циклоалкила}$, необязательно замещенного $-C_1-C_4\text{алкил}-\text{фенила}$, необязательно замещенного $-C_1-C_4\text{алкил}-4-6\text{-членного}$ гетероциклоалкила, необязательно замещенного $-C_1-C_4\text{алкил}-5-6\text{-членного}$ гетероарила или необязательно замещенного $-C_1-C_4\text{алкил}-9-10\text{-членного}$ гетероарила необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, аминной группы, $-(C_1-C_4\text{алкил})NH_2$, $(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, $(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, $C_1-C_4\text{алкила}$, галогена ($C_1-C_4\text{алкила}$), галогена ($C_1-C_4\text{алкокси-}$), $C_1-C_4\text{алкокси-}$, гидроксигруппы ($C_2-C_4\text{алкокси-}$), $-(C_2-C_4\text{алкокси})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4\text{алкокси})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $C_1-C_4\text{алкокси-}(C_1-C_4\text{алкокси-})$, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

R^d каждый независимо представляет H или $C_1-C_4\text{алкил}$;

R^e каждый независимо представляет Н, (C₁-C₄алкил), -CO (C₁-C₄алкил), -OCO (C₁-C₄алкил), -CO₂ (C₁-C₄алкил), -(C₁-C₄алкил)NH₂, -(C₁-C₄алкил)C₁-C₄алкокси, -CO- (необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил), -CO (C₁-C₄алкил) (необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил), -CO (необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил), -CO (C₁-C₄алкил) - (необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил),

где необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галоген, гидроксигруппы, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амина, (C₁-C₄алкил)амино-, (C₁-C₄алкил)(C₁-C₄алкил)амино-, C₁-C₄алкила, галоген(C₁-C₄алкила), галоген(C₁-C₄алкокси)-, C₁-C₄алкокси-, гидроксигруппы-(C₂-C₄алкокси)-, -(C₂-C₄алкокси)O-P(O)(OH)₂, -(C₂-C₄алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁-C₄алкокси-(C₁-C₄алкокси)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) и -CO₂R^d;

R^f каждый независимо представляет Н или (C₁-C₄алкил);

R^g и R^h каждый независимо представляет Н или (C₁-C₄алкил), или R^g и R^h , взятые вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо;

и в каждом случае R^I и R^{II} независимо представляют (C₁-C₆алкил)окси-;

или его таутомеру;

или его соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли.

Следует понимать, что ссылки здесь на соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) и их соли включают соединения формулы (I-N), (I-P) или (I), в виде свободных оснований или в виде их солей, например, в виде их фармацевтически приемлемых солей. Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I-N), (I-P) или (I) в виде свободного основания. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I-N), (I-P) или (I) и их солям. В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I-N), (I-P) или (I) и их фармацевтически приемлемым солям.

Соединения формулы (I-N), (I-P) или (I), или их соли, в частности, их фармацевтически приемлемые соли, являются модуляторами STING. Следовательно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-N), (I-P) или (I) или его соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, для применения в терапии. Данное изобретение, в частности, относится к применению соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве активного терапевтического соединения в лечении заболевания или расстройства, опосредованного STING, в частности, для применения в лечении заболевания, опосредованного агонистическим или антагонистическим действием для STING. Изобретение также относится к соединению формулы (IN), (IP) или (I) или его соли, в частности, фармацевтически приемлемой соли, для применения в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, опосредованного STING.

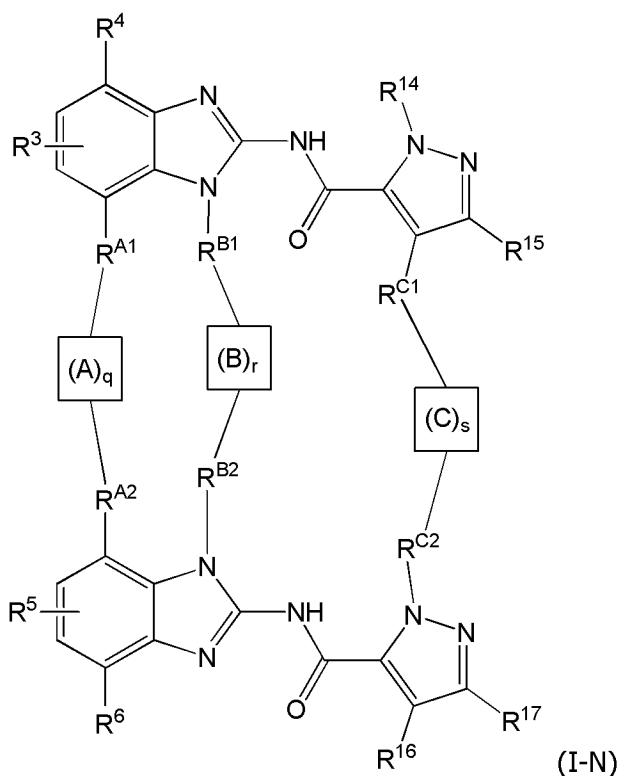
Изобретение также относится к способу модуляции STING, который включает контактирование клетки с соединением формулы (I-N), (I-P) или (I) или его солью, в частности, его фармацевтически приемлемой солью. Изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, опосредованного STING, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, пациенту (человеку или другому млекопитающему, в частности, человеку), нуждающемуся в этом. Такие заболевания или расстройства, опосредованные STING, включают воспаление, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, рак и предраковые заболевания. Кроме того, модуляция STING может быть полезна в качестве иммуногенной композиции или вакцинных адъювантов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый эксципиент. Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции

для лечения заболевания или расстройства, опосредованного STING, где композиция включает соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Подробное описание изобретения

Согласно одному аспекту настоящего изобретения данное изобретение относится к соединениям формулы (I-N)



где:

q равно 0 или 1;

r равно 0 или 1;

s равно 0 или 1;

где $q+r+s=1$ или 2;

когда q равно 0, то R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет H, атом галогена, гидроксигруппу, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4\text{алкил})-N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_1-C_4\text{алкил})-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный $(C_1-C_6\text{алкил})$, необязательно замещенный $(C_1-C_6\text{алкил})$ окси-, необязательно замещенный $(C_1-C_6\text{алкил})$ амино- и необязательно замещенный $(C_1-C_6\text{алкил})$ $(C_1-C_4\text{алкил})$ амино-,

где $(C_1-C_6\text{алкил})$ указанного необязательно замещенного $(C_1-C_6\text{алкила})$, необязательно замещенного $(C_1-C_6\text{алкил})$ окси-,

необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкил)амино- и необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкил) (C_1 - C_4 алкил)амино- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_1 - C_4 алкокси-, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенной 5-6-членной гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино-, (C_1 - C_6 алкил)амино-, (C_1 - C_6 алкил) (C_1 - C_6 алкил)амино-, $-(C_1-C_6\text{алкил})-NH_2$, галоген (C_1 - C_6 алкил), гидроксигруппа (C_1 - C_4 алкил)-, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген (C_1 - C_4 алкокси)-, C_1 - C_4 алкокси-, гидроксигруппа (C_2 - C_4 алкокси)-, $-(C_2-C_4\text{алкокси})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4\text{алкокси})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-C_1-C_4$ алкил- (C_1 - C_4 алкокси) или C_1 - C_4 алкокси- (C_1 - C_4 алкокси)-;

когда r равно 0, то R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, галоген (C_1 - C_6 алкил), необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил,

где указанный необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, нитрогруппы, $-R^c$, $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^c$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SO^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$ и $-NR^d SO_2R^c$;

когда s равно 0, то R^{C1} представляет H, атом галогена или C_1 - C_4 алкил, и R^{C2} представляет необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил, где указанный необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

когда q равно 1, то R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, $-NR^e-$ или $-O-$, и A, взятый вместе с R^{A1} и R^{A2} , образует связывающую группу, где A представляет -галоген (C_1 - C_{12} алкил)-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_{12} алкил-, необязательно замещенный $-C_2$ - C_{12} алкенил-, необязательно замещенный $-C_2$ - C_{12} алкинил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил-фенил- C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкил- или необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_6 алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1$ - C_{12} алкила- необязательно замещенного $-C_2$ - C_{12} алкенила-, необязательно замещенного $-C_2$ - C_{12} алкинила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил-фенил- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкила- или необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_6 алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген (C_1 - C_4 алкила), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCO_2R^c$, $-NR^dSO_2R^c$, $-NR^dCO_2R^c$, и $-NR^dSO_2R^c$,

и

C_3 - C_6 циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- (C_3 -

С₆циклоалкил) -С₁-С₆алкила-, необязательно замещенного -С₁-С₆алкил-фенил-С₁-С₆алкила-, необязательно замещенного -С₁-С₆алкил-(4-6-членный гетероциклоалкил) -С₁-С₆алкила- или необязательно замещенного -С₁-С₆алкил-(5-6-членный гетероарил) -С₁-С₆алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, -О-Р(О)(ОН)₂, -О-Р(О)(R^IR^{II})₂, амина, (С₁-С₄алкил) амина-, (С₁-С₄алкил)(С₁-С₄алкил) амина-, С₁-С₄алкила, галоген(С₁-С₄алкила), галоген(С₁-С₄алкокси)-, С₁-С₄алкокси-, гидроксигруппы(С₁-С₄алкокси)-, -(С₁-С₄алкоксил)-О-Р(О)(ОН)₂, -(С₁-С₄алкоксил)-О-Р(О)(R^IR^{II})₂ и С₁-С₄алкокси-(С₁-С₄алкокси)-;

когда r равно 1, то R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет -СН₂-, и В, взятый вместе с R^{B1} и R^{B2}, образует связывающую группу, где В представляет связь или В представляет -галоген(С₁-С₁₀алкил)-, необязательно замещенный -С₁-С₁₀алкил-, необязательно замещенный -С₂-С₁₀алкенил-, необязательно замещенный -С₂-С₁₀алкинил-, необязательно замещенный -С₁-С₆алкил-О-С₁-С₆алкил-, необязательно замещенный -С₁-С₆алкил-NR^a-С₁-С₆алкил-, необязательно замещенный С₃-С₆циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный -С₁-С₄алкил-(С₃-С₆циклоалкил)-С₁-С₄алкил-, необязательно замещенный -С₁-С₄алкил-фенил-С₁-С₄алкил-, необязательно замещенный -С₁-С₄алкил-(4-6-членный гетероциклоалкил) -С₁-С₄алкил- или необязательно замещенный -С₁-С₄алкил-(5-6-членный гетероарил) -С₁-С₄алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного -С₁-С₁₀алкила-, необязательно замещенного -С₂-С₁₀алкенила-, необязательно замещенного -С₂-С₁₀алкинила-, необязательно замещенного -С₁-С₆алкил-О-С₁-С₆алкила-, необязательно замещенного -С₁-С₆алкил-NR^a-С₁-С₆алкила-, необязательно замещенного -С₁-С₄алкил-(С₃-С₆циклоалкил)-С₁-С₄алкила-, необязательно замещенного -С₁-С₄алкил-фенил-С₁-С₄алкила-, необязательно замещенного -С₁-С₄алкил-(4-6-членный гетероциклоалкил) -С₁-С₄алкила- или необязательно замещенного -С₁-С₄алкил-(5-6-членный гетероарил)-С₁-С₄алкила- необязательно

замещена 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген (C_1 - C_4 алкила), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d OR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$, и $-NR^d SO_2R^c$,

и

C_3 - C_6 циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_1$ - C_4 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_4 алкил-фенил- C_1 - C_4 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_4 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкила- или необязательно замещенного $-C_1$ - C_4 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_4 алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино-, (C_1 - C_4 алкил)амино-, (C_1 - C_4 алкил) (C_1 - C_4 алкил)амино-, C_1 - C_4 алкила, галоген (C_1 - C_4 алкила), галоген (C_1 - C_4 алкокси)-, C_1 - C_4 алкокси-, гидроксигруппы- (C_2 - C_4 алкокси)-, $-(C_2$ - C_4 алкокси) $-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2$ - C_4 алкокси) $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ и C_1 - C_4 алкокси- (C_1 - C_4 алкокси)-;

когда s равно 1, то R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и C , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где C представляет $-галоген(C_1$ - C_{12} алкил)-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_{12} алкил-, необязательно замещенный $-C_2$ - C_{12} алкенил- необязательно замещенный $-C_2$ - C_{12} алкинил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил-фенил- C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкил- или необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_6 алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1$ - C_{12} алкила-, необязательно замещенного $-C_2$ - C_{12} алкенила-,

необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкинила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил-О- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (C_3-C_6 циклоалкил) $-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил-фенил- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) $-C_1-C_6$ алкила- или необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (5-6-членный гетероарил) $-C_1-C_6$ алкила- необязательно замещена 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген (C_1-C_4 алкила), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d OR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$, и $-NR^d SO_2R^c$,

и

C_3-C_6 циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1-C_4 алкил- (C_3-C_6 циклоалкил) C_1-C_4 алкила-, необязательно замещенного C_1-C_4 алкил-фенил- C_1-C_4 алкила-, необязательно замещенного C_1-C_4 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) C_1-C_4 алкила- или необязательно замещенного C_1-C_4 алкил- (5-6-членный гетероарил) $-C_1-C_4$ алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, (C_1-C_4 алкил) амина-, (C_1-C_4 алкил) (C_1-C_4 алкил) амина-, C_1-C_4 алкила, галоген (C_1-C_4 алкила), галоген (C_1-C_4 алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксид- (C_2-C_4 алкокси)-, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ и C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4 алкокси)-;

R^3 и R^5 каждый независимо представляет $-CON(R^d)(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет $-CON(R^d)(R^f)$, и другой из R^3 и R^5 представляет H, COOH или $-CO_2(R^c)$;

R^4 и R^6 каждый независимо выбран из H, атома галогена, галоген (C_1-C_6 алкила), галоген (C_1-C_6 алкокси)-, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-NH_2$, $-NR^c R^c$, $-NR^c R^d$, $-COR^c$, $-CO_2R^c$, -

$N(R^d)COR^c$, $-N(R^d)SO_2R^c$, $-N(R^g)SO_2(C_1-C_2\text{алкил})-N(R^h)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_1-C_2\text{алкил})-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкила}$), необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкил}$) окси-, необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкил}$) амино- и необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкил}$) ($C_1-C_4\text{алкил}$) амино-,

где ($C_1-C_6\text{алкил}$) указанного необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкила}$), необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкил}$) окси-, необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкил}$) амино- и необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкил}$) ($C_1-C_4\text{алкил}$) амино- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, $-NR^dSO_2R^c$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, амино-, ($C_1-C_4\text{алкил}$) амино-, ($C_1-C_4\text{алкил}$) ($C_1-C_4\text{алкил}$) амино-, $C_1-C_4\text{алкила}$, галоген ($C_1-C_4\text{алкила}$), гидрокси- ($C_1-C_4\text{алкила}$)-, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, галоген ($C_1-C_4\text{алкокси}$)-, $C_1-C_4\text{алкокси}$ -, гидрокси- ($C_2-C_4\text{алкокси}$)-, $-(C_2-C_4\text{алкокси})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4\text{алкокси})-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, $C_1-C_4\text{алкокси}$ - ($C_1-C_4\text{алкокси}$)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

R^{14} представляет необязательно замещенный $C_1-C_4\text{алкил}$, где указанный необязательно замещенный $C_1-C_4\text{алкил}$ необязательно замещен заместителем, выбранным из $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

R^{16} представляет H, атом галогена или $C_1-C_4\text{алкил}$;

R^{15} и R^{17} каждый независимо представляет H, циклопропил или $C_1-C_4\text{алкил}$;

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

R^b каждый независимо представляет $C_1-C_4\text{алкил}$, галоген (C_1-

С₄алкил), - (С₁-С₄алкил)-ОН, - (С₁-С₄алкил)-О-Р(О)(ОН)₂, - (С₁-С₄алкил)-О-Р(О)(R^IR^{II})₂, - (С₁-С₄алкил)-О-(С₁-С₄алкил), - (С₁-С₄алкил)-N(R^e)(R^f), - (С₁-С₄алкил)-О-СО-(С₁-С₄алкил) или - (С₁-С₄алкил)-СО-О-(С₁-С₄алкил);

R^c каждый независимо представляет С₁-С₄алкил, галоген (С₁-С₄алкил), - (С₁-С₄алкил)-ОН, - (С₁-С₄алкил)-О-Р(О)(ОН)₂, - (С₁-С₄алкил)-О-Р(О)(R^IR^{II})₂, - (С₁-С₄алкил)-О-(С₁-С₄алкил), - (С₁-С₄алкил)-N(R^e)(R^f), - (С₁-С₄алкил)-О-СО-(С₁-С₄алкил), - (С₁-С₄алкил)-СО-О-(С₁-С₄алкил), необязательно замещенный С₃-С₆циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил, необязательно замещенный -С₁-С₄алкил-С₃-С₆циклоалкил, необязательно замещенный -С₁-С₄алкил-фенил, необязательно замещенный -С₁-С₄алкил-4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный -С₁-С₄алкил-5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный -С₁-С₄алкил-9-10-членный гетероарил,

где С₃-С₆циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-10-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного С₃-С₆циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 9-10-членного гетероарила, необязательно замещенного -С₁-С₄алкил-С₃-С₆циклоалкила, необязательно замещенного -С₁-С₄алкил-фенила, необязательно замещенного -С₁-С₄алкил-4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного -С₁-С₄алкил-5-6-членного гетероарила или необязательно замещенного -С₁-С₄алкил-9-10-членного гетероарила необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, -О-Р(О)(ОН)₂, -О-Р(О)(R^IR^{II})₂, амина, - (С₁-С₄алкил)NH₂, (С₁-С₄алкил)амино-, (С₁-С₄алкил)(С₁-С₄алкил)амино-, С₁-С₄алкила, галоген(С₁-С₄алкила), галоген(С₁-С₄алкокси)-, С₁-С₄алкокси-, гидроксигруппы(С₂-С₄алкокси)-, - (С₂-С₄алкокси)-О-Р(О)(ОН)₂, - (С₂-С₄алкокси)-О-Р(О)(R^IR^{II})₂, С₁-С₄алкокси-(С₁-С₄алкокси)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) и -CO₂R^d;

R^d каждый независимо представляет Н или C_1 - C_4 алкил;

R^e каждый независимо представляет Н, $(C_1$ - C_4 алкил), $-CO(C_1$ - C_4 алкил), $-OCO(C_1$ - C_4 алкил), $-CO_2(C_1$ - C_4 алкил), $-(C_1$ - C_4 алкил) NH_2 , $-(C_1$ - C_4 алкил) C_1 - C_4 алкокси, $-CO$ - (необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил), $-CO(C_1$ - C_4 алкил) (необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил), $-CO$ (необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил), $-CO(C_1$ - C_4 алкил)- (необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил),

где необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галоген, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, $(C_1$ - C_4 алкил) амина-, $(C_1$ - C_4 алкил) $(C_1$ - C_4 алкил) амина-, C_1 - C_4 алкила, галоген $(C_1$ - C_4 алкила), галоген $(C_1$ - C_4 алкокси)-, C_1 - C_4 алкокси-, гидроксигруппы $(C_2$ - C_4 алкокси)-, $-(C_2$ - C_4 алкокси) $-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2$ - C_4 алкокси) $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_1 - C_4 алкокси- $(C_1$ - C_4 алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

R^f каждый независимо представляет Н или $(C_1$ - C_4 алкил);

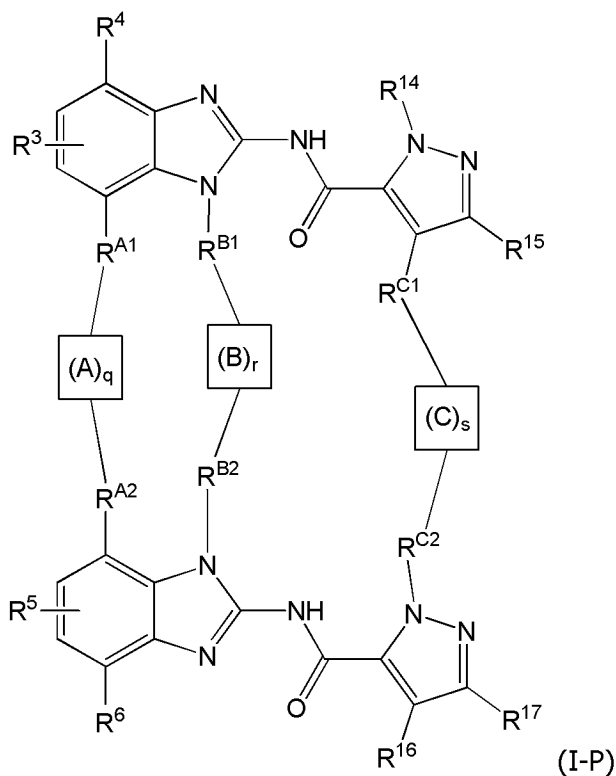
R^g и R^h каждый независимо представляет Н или $(C_1$ - C_4 алкил), или R^g и R^h , взятые вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо;

и в каждом случае R^I и R^{II} независимо представляют $(C_1$ - C_6 алкил)окси-;

или их таутомеру;

или их соли, в частности, их фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение относится к соединению формулы (I-P):



где:

q равно 0 или 1;

r равно 0 или 1;

s равно 0 или 1;

где q+r+s=1 или 2;

когда q равно 0, то R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет H, атом галогена, гидроксигруппу, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4\text{алкил})-N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_1-C_4\text{алкил})-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный $(C_1-C_6\text{алкил})$, необязательно замещенный $(C_1-C_6\text{алкил})$ окси-, необязательно замещенный $(C_1-C_6\text{алкил})$ амино- и необязательно замещенный $(C_1-C_6\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})$ амино-,

где $(C_1-C_6\text{алкил})$ указанного необязательно замещенного $(C_1-C_6\text{алкила})$, необязательно замещенного $(C_1-C_6\text{алкил})$ окси-, необязательно замещенного $(C_1-C_6\text{алкил})$ амино- и необязательно замещенного $(C_1-C_6\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})$ амино- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $C_1-C_4\text{алкокси-}$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенной 5-6-членной гетероарила, где указанный необязательно

замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, $(C_1-C_6\text{алкил})$ амино-, $(C_1-C_6\text{алкил})$ $(C_1-C_6\text{алкил})$ амино-, $-(C_1-C_6\text{алкил})-NH_2$, галоген $(C_1-C_6\text{алкил})$, гидроксид $(C_1-C_4\text{алкил})$ -, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген $(C_1-C_4\text{алкокси})$ -, $C_1-C_4\text{алкокси}$ -, гидроксид $(C_2-C_4\text{алкокси})$ -, $-(C_2-C_4\text{алкокси})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4\text{алкокси})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-C_1-C_4\text{алкил}$ - $(C_1-C_4\text{алкокси})$ или $C_1-C_4\text{алкокси}$ - $(C_1-C_4\text{алкокси})$ -;

когда r равно 0, то R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет H, необязательно замещенный $C_1-C_6\text{алкил}$, галоген $(C_1-C_6\text{алкил})$, необязательно замещенный $C_2-C_6\text{алкинил}$, необязательно замещенный $C_2-C_6\text{алкинил}$, необязательно замещенный $C_3-C_6\text{циклоалкил}$, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил,

где указанный необязательно замещенный $C_1-C_6\text{алкил}$, необязательно замещенный $C_2-C_6\text{алкинил}$, необязательно замещенный $C_2-C_6\text{алкинил}$, необязательно замещенный $C_3-C_6\text{циклоалкил}$, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10-замещенный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, нитро, $-R^c$, $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^c$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SO^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$ и $-NR^d SO_2R^c$;

когда s равно 0, то R^{C1} представляет H, атом галогена или $C_1-C_4\text{алкил}$, и R^{C2} представляет необязательно замещенный $C_1-C_4\text{алкил}$, где указанный необязательно замещенный $C_1-C_4\text{алкил}$ необязательно замещен заместителем, выбранным из $-OR^c$, $-NR^c R^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NR^c R^d$ и $-OCONR^c R^d$;

когда q равно 1, то R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, $-NR^e-$ или $-O-$, и A, взятый вместе с R^{A1} и R^{A2} , образует

связывающую группу, где А представляет -галоген (C₁-C₁₂алкил) -, необязательно замещенный -C₁-C₁₂алкил-, необязательно замещенный -C₂-C₁₂алкенил-, необязательно замещенный -C₂-C₁₂алкинил-, необязательно замещенный -C₁-C₆алкил-О-C₁-C₆алкил-, необязательно замещенный -C₁-C₆алкил-NR^a-C₁-C₆алкил-, необязательно замещенный -C₁-C₆алкил- (C₃-C₆циклоалкил) -C₁-C₆алкил-, необязательно замещенный -C₁-C₆алкил-фенил-C₁-C₆алкил-, необязательно замещенный -C₁-C₆алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) -C₁-C₆алкил- или необязательно замещенный -C₁-C₆алкил- (5-6-членный гетероарил) -C₁-C₆алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного -C₁-C₁₂алкила- необязательно замещенного -C₂-C₁₂алкенила-, необязательно замещенного -C₂-C₁₂алкинила-, необязательно замещенного -C₁-C₆алкил-О-C₁-C₆алкила-, необязательно замещенного -C₁-C₆алкил-NR^a-C₁-C₆алкила-, необязательно замещенного -C₁-C₆алкил- (C₃-C₆циклоалкил) -C₁-C₆алкила-, необязательно замещенного -C₁-C₆алкил-фенил-C₁-C₆алкила-, необязательно замещенного -C₁-C₆алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) -C₁-C₆алкила- или необязательно замещенного -C₁-C₆алкил- (5-6-членный гетероарил) -C₁-C₆алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген (C₁-C₄алкила), -ОН, -О-Р(О)(ОН)₂, -О-Р(О)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, -NR^dCO₂R^c, и -NR^dSO₂R^c,

и

C₃-C₆циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного -C₁-C₆алкил- (C₃-C₆циклоалкил) -C₁-C₆алкила-, необязательно замещенного -C₁-C₆алкил-фенил-C₁-C₆алкила-, необязательно замещенного -C₁-C₆алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) -C₁-C₆алкила- или необязательно замещенного -C₁-C₆алкил- (5-6-членный гетероарил) -C₁-C₆алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, -О-Р(О)(ОН)₂, -О-Р(О)(R^IR^{II})₂, амина, (C₁-C₄алкил) амина-, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амина-,

C_1-C_4 алкила, галоген (C_1-C_4 алкила), галоген (C_1-C_4 алкокси) -, C_1-C_4 алкокси-, гидрокси- (C_1-C_4 алкокси) -, - (C_1-C_4 алкоксил) -O-P(O)(OH)₂, - (C_1-C_4 алкоксил) -O-P(O)(R^IR^{II})₂ и C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4 алкокси) -;

когда r равно 1, то R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет -CH₂-, и В, взятый вместе с R^{B1} и R^{B2}, образует связывающую группу, где В представляет связь или В представляет -галоген (C_1-C_{10} алкил) -, необязательно замещенный - C_1-C_{10} алкил-, необязательно замещенный - C_2-C_{10} алкенил-, необязательно замещенный - C_2-C_{10} алкинил-, необязательно замещенный - C_1-C_6 алкил-O- C_1-C_6 алкил-, необязательно замещенный - C_1-C_6 алкил-NR^a- C_1-C_6 алкил-, необязательно замещенный C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный - C_1-C_4 алкил- (C_3-C_6 циклоалкил) - C_1-C_4 алкил-, необязательно замещенный - C_1-C_4 алкил-фенил- C_1-C_4 алкил-, необязательно замещенный - C_1-C_4 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) - C_1-C_4 алкил- или необязательно замещенный - C_1-C_4 алкил- (5-6-членный гетероарил) - C_1-C_4 алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного - C_1-C_{10} алкила-, необязательно замещенного - C_2-C_{10} алкенила-, необязательно замещенного - C_2-C_{10} алкинила-, необязательно замещенного - C_1-C_6 алкил-O- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного - C_1-C_6 алкил-NR^a- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного - C_1-C_4 алкил- (C_3-C_6 циклоалкил) - C_1-C_4 алкила-, необязательно замещенного - C_1-C_4 алкил-фенил- C_1-C_4 алкила-, необязательно замещенного - C_1-C_4 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) - C_1-C_4 алкила- или необязательно замещенного - C_1-C_4 алкил- (5-6-членный гетероарил- C_1-C_4 алкила) - необязательно замещена 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген (C_1-C_4 алкила), -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SO₂R^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, и -NR^dSO₂R^c,

и

C_3-C_6 циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная

гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил- (C_3-C_6 циклоалкил) $-C_1-C_4$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил-фенил- $-C_1-C_4$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) $-C_1-C_4$ алкила- или необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил- (5-6-членный гетероарил) $-C_1-C_4$ алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, $(C_1-C_4$ алкил) амино-, $(C_1-C_4$ алкил) $(C_1-C_4$ алкил) амино-, C_1-C_4 алкила, галоген (C_1-C_4 алкила), галоген (C_1-C_4 алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксигруппы (C_2-C_4 алкокси)-, $-(C_2-C_4$ алкокси) $-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4$ алкокси) $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ и C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4 алкокси)-;

когда s равно 1, то R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и S , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где S представляет $-$ галоген (C_1-C_{12} алкил)-, необязательно замещенный $-C_1-C_{12}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_2-C_{12}$ алкенил- необязательно замещенный $-C_2-C_{12}$ алкинил-, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил- $O-C_1-C_6$ алкил-, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкил-, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил- (C_3-C_6 циклоалкил) $-C_1-C_6$ алкил-, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил-фенил- $-C_1-C_6$ алкил-, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) $-C_1-C_6$ алкил- или необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил- (5-6-членный гетероарил) $-C_1-C_6$ алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1-C_{12}$ алкила-, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкенила-, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкинила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- $O-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (C_3-C_6 циклоалкил) $-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил-фенил- $-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) $-C_1-C_6$ алкила- или необязательно замещенного

-C₁-C₆алкил- (5-6-членный гетероарил) -C₁-C₆алкила- необязательно замещена 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген (C₁-C₄алкила), -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SO₂R^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, и -NR^dSO₂R^c,

и

C₃-C₆циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного C₃-C₆циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного C₁-C₄алкил-(C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкила-, необязательно замещенного C₁-C₄алкил-фенил-C₁-C₄алкила-, необязательно замещенного C₁-C₄алкил-(4-6-членный гетероциклоалкил)C₁-C₄алкила- или необязательно замещенного C₁-C₄алкил-(5-6-членный гетероарил) -C₁-C₄алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амина, (C₁-C₄алкил)амино-, (C₁-C₄алкил)(C₁-C₄алкил)амино-, C₁-C₄алкила, галоген (C₁-C₄алкила), галоген (C₁-C₄алкокси)-, C₁-C₄алкокси-, гидроксид (C₂-C₄алкокси)-, -(C₂-C₄алкокси)-O-P(O)(OH)₂, -(C₂-C₄алкокси)-O-P(O)(R^IR^{II})₂ и C₁-C₄алкокси-(C₁-C₄алкокси)-;

R³ и R⁵ каждый независимо представляет -CON(R^d)(R^f), или один из R³ и R⁵ представляет -CON(R^d)(R^f), и другой из R³ и R⁵ представляет H, COOH или -CO₂(R^c);

R⁴ и R⁶ каждый независимо выбран из H, атома галогена, галоген (C₁-C₆алкила), галоген (C₁-C₆алкокси)-, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(C₁-C₂алкил)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(C₁-C₂алкил)-N(R^h)(R^f), необязательно замещенного (C₁-C₆алкила), необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)окси-, необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)амино- и необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)(C₁-C₄алкил)амино-,

где (C₁-C₆алкил) указанного необязательно замещенного (C₁-C₆алкила), необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)окси-,

необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкил)амино- и необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкил) (C_1 - C_4 алкил)амино- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^c$, $-NR^c R^d$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$, $-NR^d SO_2R^c$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино-, (C_1 - C_4 алкил)амино-, (C_1 - C_4 алкил) (C_1 - C_4 алкил)амино-, C_1 - C_4 алкила, галоген (C_1 - C_4 алкила), гидроксигруппа (C_1 - C_4 алкила)-, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген (C_1 - C_4 алкокси)-, C_1 - C_4 алкокси-, гидроксигруппа (C_2 - C_4 алкокси)-, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_1 - C_4 алкокси- (C_1 - C_4 алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

R^{14} представляет необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил, где указанный необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из $-OR^c$, $-NR^c R^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NR^c R^d$ и $-OCONR^c R^d$;

R^{16} представляет H, атом галогена или C_1 - C_4 алкил;

R^{15} и R^{17} каждый независимо представляет H, циклопропил или C_1 - C_4 алкил;

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

R^b каждый независимо представляет C_1 - C_4 алкил, галоген (C_1 - C_4 алкил), $-(C_1-C_4$ алкил)-OH, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-(C_1-C_4$ алкил)-O- (C_1 - C_4 алкил), $-(C_1-C_4$ алкил)-N(R^e)(R^f), $-(C_1-C_4$ алкил)-O-CO- (C_1 - C_4 алкил) или $-(C_1-C_4$ алкил)-CO-O- (C_1 - C_4 алкил);

R^c каждый независимо представляет C_1 - C_4 алкил, галоген (C_1 - C_4 алкил), $-(C_1-C_4$ алкил)-OH, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-(C_1-C_4$ алкил)-O- (C_1 - C_4 алкил), $-(C_1-$

C_4 алкил) $-N(R^e)(R^f)$, $-(C_1-C_4$ алкил) $-O-CO-(C_1-C_4$ алкил), $-(C_1-C_4$ алкил) $-CO-O-(C_1-C_4$ алкил), необязательно замещенный C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил, необязательно замещенный $-C_1-C_4$ алкил- C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный $-C_1-C_4$ алкил-фенил, необязательно замещенный $-C_1-C_4$ алкил-4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный $-C_1-C_4$ алкил-5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный $-C_1-C_4$ алкил-9-10-членный гетероарил,

где C_3-C_6 циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-10-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 9-10-членного гетероарила, необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил- C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил-фенила, необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил-4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил-5-6-членного гетероарила или необязательно замещенного $-C_1-C_4$ алкил-9-10-членного гетероарила необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, амина, $-(C_1-C_4$ алкил) NH_2 , $(C_1-C_4$ алкил) амино-, $(C_1-C_4$ алкил) $(C_1-C_4$ алкил) амино-, C_1-C_4 алкила, галоген (C_1-C_4 алкила), галоген (C_1-C_4 алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксигруппы (C_2-C_4 алкокси)-, $-(C_2-C_4$ алкокси) $-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4$ алкокси) $-O-P(O)(R^IR^{II})_2$, C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4 алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

R^d каждый независимо представляет H или C_1-C_4 алкил;

R^e каждый независимо представляет H, $(C_1-C_4$ алкил), $-CO(C_1-C_4$ алкил), $-OCO(C_1-C_4$ алкил), $-CO_2(C_1-C_4$ алкил), $-(C_1-C_4$ алкил) NH_2 , $-(C_1-C_4$ алкил) C_1-C_4 алкокси, $-CO-$ (необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил), $-CO(C_1-C_4$ алкил) (необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил), $-CO$ (необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил), $-CO(C_1-C_4$ алкил) $-$

(необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил),

где обязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил или обязательно замещенный 5-6-членный гетероарил обязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галоген, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, $(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, $(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, $C_1-C_4\text{алкила}$, галоген($C_1-C_4\text{алкила}$), галоген($C_1-C_4\text{алкокси-}$), $C_1-C_4\text{алкокси-}$, гидроксигруппы($C_2-C_4\text{алкокси-}$), $-(C_2-C_4\text{алкокси})O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4\text{алкокси})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $C_1-C_4\text{алкокси-}(C_1-C_4\text{алкокси-}$), $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

R^f каждый независимо представляет Н или $(C_1-C_4\text{алкил})$;

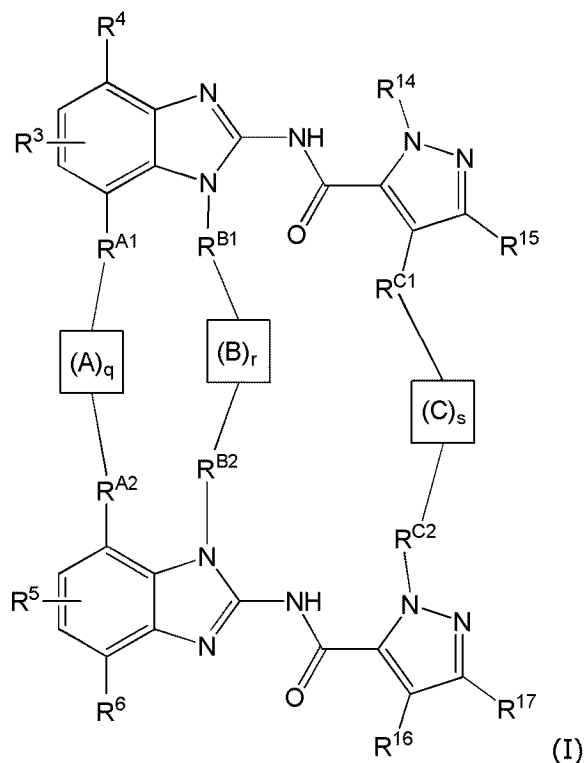
R^g и R^h каждый независимо представляет Н или $(C_1-C_4\text{алкил})$, или R^g и R^h , взятые вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, образуют 5-6-членное кольцо;

и в каждом случае R^I и R^{II} независимо представляют $(C_1-C_6\text{алкил})\text{окси-}$;

или его таутомеру;

или его соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I)



где:

q равно 0 или 1;

r равно 0 или 1;

s равно 0 или 1;

где $q+r+s=1$ или 2;

когда q равно 0, то R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет H, атом галогена, гидроксигруппу, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4\text{алкил})-N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_1-C_4\text{алкил})-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный ($C_1-C_6\text{алкил}$), необязательно замещенный ($C_1-C_6\text{алкил}$)окси-, необязательно замещенный ($C_1-C_6\text{алкил}$)амино- и необязательно замещенный ($C_1-C_6\text{алкил}$)($C_1-C_4\text{алкил}$)амино-,

где ($C_1-C_6\text{алкил}$) указанного необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкила}$), необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкил}$)окси-, необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкил}$)амино- и необязательно замещенного ($C_1-C_6\text{алкил}$)($C_1-C_4\text{алкил}$)амино- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из гидроксигруппы, $C_1-C_4\text{алкокси-}$, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, $-CON(R^e)(R^f)$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, амина, ($C_1-C_6\text{алкил}$)амино-, ($C_1-C_6\text{алкил}$)($C_1-C_6\text{алкил}$)амино-, галоген($C_1-C_6\text{алкила}$), гидроксигруппы($C_1-C_4\text{алкила}$)-, галоген($C_1-C_4\text{алкокси-}$), $C_1-C_4\text{алкокси-}$, гидроксигруппы($C_2-C_4\text{алкокси-}$), $-C_1-C_4\text{алкил-}(C_1-C_4\text{алкокси})$ или $C_1-C_4\text{алкокси-}(C_1-C_4\text{алкокси})-$;

когда r равно 0, то R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет H, необязательно замещенный $C_1-C_6\text{алкил}$, галоген($C_1-C_6\text{алкил}$), необязательно замещенный $C_2-C_6\text{алкиленил}$, необязательно замещенный $C_2-C_6\text{алкинил}$, необязательно замещенный $C_3-C_6\text{циклоалкил}$, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил,

где указанный необязательно замещенный $C_1-C_6\text{алкил}$,

необязательно замещенный C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10-замещенный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, нитро, $-R^c$, $-OH$, $-O-$ $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SO^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$ и $-NR^dSO_2R^c$;

когда s равно 0, то R^{c1} представляет H, атом галогена или C_1-C_4 алкил, и R^{c2} представляет необязательно замещенный C_1-C_4 алкил, где указанный необязательно замещенный C_1-C_4 алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

когда q равно 1, то R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет $-CH_2$, $-NR^e-$ или $-O-$, и A, взятый вместе с R^{A1} и R^{A2} , образует связывающую группу, где A представляет галоген (C_1-C_{12} алкил)-, необязательно замещенный C_1-C_{12} алкил-, необязательно замещенный C_2-C_{12} алкенил-, необязательно замещенный C_2-C_{12} алкинил-, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил- $O-C_1-C_6$ алкил-, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкил-, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил- (C_3-C_6 циклоалкил)- C_1-C_6 алкил-, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил-фенил- C_1-C_6 алкил-, необязательно замещенный C_1-C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1-C_6 алкил- или необязательно замещенный C_1-C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1-C_6 алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного C_1-C_{12} алкила- необязательно замещенного C_2-C_{12} алкенила-, необязательно замещенного C_2-C_{12} алкинила-, необязательно замещенного C_1-C_6 алкил- $O-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного C_1-C_6 алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного C_1-C_6 алкил- (C_3-C_6 циклоалкил)- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного C_1-C_6 алкил-фенил- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного C_1-C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1-C_6 алкила- или необязательно замещенного C_1-C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1-C_6 алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо

выбран из атома галогена, галоген (C_1 - C_4 алкила), $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, и $-NR^dSO_2R^c$,

и

C_3 - C_6 циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного C_1 - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкил-фенил- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкила- или необязательно замещенного C_1 - C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_6 алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, амина, (C_1 - C_4 алкил) амина-, (C_1 - C_4 алкил) (C_1 - C_4 алкил) амина-, C_1 - C_4 алкила, галоген (C_1 - C_4 алкила), галоген (C_1 - C_4 алкокси)-, C_1 - C_4 алкокси-, гидроксид (C_1 - C_4 алкокси)- и C_1 - C_4 алкокси- (C_1 - C_4 алкокси)-;

когда r равно 1, то R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2$, и B , взятый вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует связывающую группу, где B представляет связь, или B представляет галоген (C_1 - C_{10} алкил)- необязательно замещенный C_1 - C_{10} алкил-, необязательно замещенный C_2 - C_{10} алкенил-, необязательно замещенный C_2 - C_{10} алкинил-, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_4 алкил-, необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил-фенил- C_1 - C_4 алкил-, необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_4 алкил- или необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_4 алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного C_1 - C_{10} алкила-, необязательно замещенного C_2 - C_{10} алкенила-, необязательно замещенного C_2 - C_{10} алкинила-, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкил-

(C₃-C₆циклоалкил)-C₁-C₄алкила-, необязательно замещенного C₁-C₄алкил-фенил-C₁-C₄алкила-, необязательно замещенного C₁-C₄алкил-(4-6-членный гетероциклоалкил)-C₁-C₄алкила- или необязательно замещенного C₁-C₄алкил-(5-6-членный гетероарил)-C₁-C₄алкила)- необязательно замещена 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген(C₁-C₄алкила), -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, и -NR^dSO₂R^c,

и

C₃-C₆циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного C₃-C₆циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного C₁-C₄алкил-(C₃-C₆циклоалкил)-C₁-C₄алкила-, необязательно замещенного C₁-C₄алкил-фенил-C₁-C₄алкила-, необязательно замещенного C₁-C₄алкил-(4-6-членный гетероциклоалкил)-C₁-C₄алкила- или необязательно замещенного C₁-C₄алкил-(5-6-членный гетероарил)-C₁-C₄алкила)- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, амино-, (C₁-C₄алкил)амино-, (C₁-C₄алкил)(C₁-C₄алкил)амино-, C₁-C₄алкила, галоген(C₁-C₄алкила), галоген(C₁-C₄алкокси)-, C₁-C₄алкокси-, гидроксигруппы(C₂-C₄алкокси)- и C₁-C₄алкокси-(C₁-C₄алкокси)-;

когда s равно 1, то R^{c1} и R^{c2} каждый независимо представляет -CH₂, и C, взятый вместе с R^{c1} и R^{c2}, образует связывающую группу, где C представляет галоген(C₁-C₁₂алкил)-, необязательно замещенный C₁-C₁₂алкил-, необязательно замещенный C₂-C₁₂алкенил- необязательно замещенный C₂-C₁₂алкинил-, необязательно замещенный C₁-C₆алкил-OC₁-C₆алкил-, необязательно замещенный C₁-C₆алкил-NR^aC₁-C₆алкил-, необязательно замещенный C₁-C₆алкил-(C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₆алкил-, необязательно замещенный C₁-C₆алкил-фенил-C₁-C₆алкил-, необязательно замещенный C₁-C₆алкил-(4-6-членный гетероциклоалкил)-C₁-C₆алкил- или необязательно замещенный C₁-C₆алкил-(5-6-членный гетероарил)-C₁-C₆алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного C_1-C_{12} алкила-, необязательно замещенного C_2-C_{12} алкенила-, необязательно замещенного C_2-C_{12} алкинила-, необязательно замещенного C_1-C_6 алкил-О- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного C_1-C_6 алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного C_1-C_6 алкил-(C_3-C_6 циклоалкил)- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного C_1-C_6 алкил-фенил- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного C_1-C_6 алкил-(4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1-C_6 алкила- или необязательно замещенного C_1-C_6 алкил-(5-6-членный гетероарил)- C_1-C_6 алкила- необязательно замещена 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген(C_1-C_4 алкила), -ОН, - OR^c , - NH_2 , - NR^cR^d , - $OCOR^c$, - CO_2H , - CO_2R^c , - SOR^c , - SO_2R^c , - $CONH_2$, - $CONR^cR^d$, - SO_2NH_2 , - $SO_2NR^cR^d$, - $OCONH_2$, - $OCONR^cR^d$, - NR^dOR^c , - NR^dSOR^c , - $NR^dCO_2R^c$, и - $NR^dSO_2R^c$,

и

C_3-C_6 циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного C_3-C_6 циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного C_1-C_4 алкил-(C_3-C_6 циклоалкил)- C_1-C_4 алкила-, необязательно замещенного C_1-C_4 алкил-фенил- C_1-C_4 алкила-, необязательно замещенного C_1-C_4 алкил-(4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1-C_4 алкила- или необязательно замещенного C_1-C_4 алкил-(5-6-членный гетероарил)- C_1-C_4 алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, амина, (C_1-C_4 алкил)амино-, (C_1-C_4 алкил)(C_1-C_4 алкил)амино-, C_1-C_4 алкила, галоген(C_1-C_4 алкила), галоген(C_1-C_4 алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксигруппы-(C_2-C_4 алкокси) и C_1-C_4 алкокси-(C_1-C_4 алкокси)-;

R^3 и R^5 каждый независимо представляет - $CON(R^d)(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет - $CON(R^d)(R^f)$, и другой из R^3 и R^5 представляет H, COOH или - $CO_2(R^c)$;

R^4 и R^6 каждый независимо выбран из H, атома галогена, галоген(C_1-C_6 алкила), галоген(C_1-C_6 алкокси)-, гидроксигруппы, - NH_2 , - NR^cR^c , - NR^cR^d , - COR^c , - CO_2R^c , - $N(R^d)COR^c$, - $N(R^d)SO_2R^c$, - $N(R^g)SO_2(C_1-$

C_2 алкил) $-N(R^h)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_1-C_2$ алкил) $-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенного (C_1-C_6 алкила), необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил)окси-, необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил)амино- и необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил) (C_1-C_4 алкил)амино-,

где (C_1-C_6 алкил) указанного необязательно замещенного (C_1-C_6 алкила), необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил)окси-, необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил)амино- и необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил) (C_1-C_4 алкил)амино- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$, $-NR^dSO_2R^c$, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, амино, (C_1-C_4 алкил)амино-, (C_1-C_4 алкил) (C_1-C_4 алкил)амино-, C_1-C_4 алкила, галоген (C_1-C_4 алкила), гидроксид (C_1-C_4 алкила)-, галоген (C_1-C_4 алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксид- (C_2-C_4 алкокси)-, C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4 алкокси)-, $-COR^d$, $-CON(R^d)(R^f)$ и $-CO_2R^d$;

R^{14} представляет необязательно замещенный C_1-C_4 алкил, где указанный необязательно замещенный C_1-C_4 алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$ и $-OCONR^cR^d$;

R^{16} представляет H, атом галогена или C_1-C_4 алкил;

R^{15} и R^{17} каждый независимо представляет H, циклопропил или C_1-C_4 алкил;

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

R^b каждый независимо представляет C_1-C_4 алкил, галоген (C_1-C_4 алкил), $-(C_1-C_4$ алкил)-OH, $-(C_1-C_4$ алкил)-O- (C_1-C_4 алкил), (C_1-C_4 алкил) $-N(R^e)(R^f)$, (C_1-C_4 алкил)-O-CO- (C_1-C_4 алкил) или (C_1-C_4 алкил)-CO-O- (C_1-C_4 алкил);

R^c каждый независимо представляет C_1-C_4 алкил, галоген (C_1-

С₄алкил), - (С₁-С₄алкил)-ОН, - (С₁-С₄алкил)-О-(С₁-С₄алкил), (С₁-С₄алкил)-N(R^e)(R^f), (С₁-С₄алкил)-О-СО-(С₁-С₄алкил), (С₁-С₄алкил)-СО-О-(С₁-С₄алкил), необязательно замещенный С₃-С₆циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил, необязательно замещенный С₁-С₄алкил-С₃-С₆циклоалкил, необязательно замещенный С₁-С₄алкил-фенил, необязательно замещенный С₁-С₄алкил-4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный С₁-С₄алкил-5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный С₁-С₄алкил-9-10-членный гетероарил,

где С₃-С₆циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная, 5-6-членная гетероарильная или 9-10-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного С₃-С₆циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного 9-10-членного гетероарила, необязательно замещенного С₁-С₄алкил-С₃-С₆циклоалкила, необязательно замещенного С₁-С₄алкил-фенила, необязательно замещенного С₁-С₄алкил-4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного С₁-С₄алкил-5-6-членного гетероарила или необязательно замещенного С₁-С₄алкил-9-10-членного гетероарила необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, (С₁-С₄алкил)амино-, (С₁-С₄алкил)(С₁-С₄алкил)амино-, С₁-С₄алкила, галогена (С₁-С₄алкила), галогена (С₁-С₄алкокси)-, С₁-С₄алкокси-, гидроксигруппы (С₂-С₄алкокси)-, С₁-С₄алкокси-(С₁-С₄алкокси)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) и -CO₂R^d;

R^d каждый независимо представляет H или С₁-С₄алкил;

R^e каждый независимо представляет H, (С₁-С₄алкил), -СО(С₁-С₄алкил), -ОСО(С₁-С₄алкил), -СО₂(С₁-С₄алкил), -СО- (необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил), -СО(С₁-С₄алкил) (необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил), -СО(необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил), -СО(С₁-С₄алкил) (необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил),

где необязательно замещенный 5-6-членный гетероциклоалкил

или необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, амино-, (C₁-C₄алкил)амино-, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил)амино-, C₁-C₄алкила, галоген (C₁-C₄алкила), галоген (C₁-C₄алкокси)-, C₁-C₄алкокси-, гидроксид (C₂-C₄алкокси)-, C₁-C₄алкокси- (C₁-C₄алкокси)-, -COR^d, -CON(R^d)(R^f) и -CO₂R^d;

R^f каждый независимо представляет H или (C₁-C₄алкил);

R^g и R^h каждый независимо представляют H или (C₁-C₄алкил), или R^g и R^h, взятые вместе с атомом или атомами, с которыми они связаны, образует 5-6-членное кольцо;

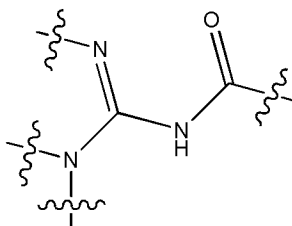
или его таутомеру;

или его соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли.

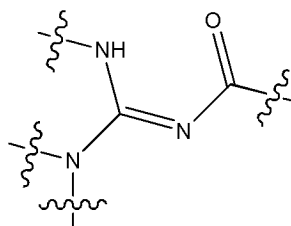
Альтернативные определения для различных групп и групп заместителей формулы (I-N), (I) или формулы (I-P), представленные по тексту описания, предназначены, в частности, для описания каждого вида соединений, раскрытого здесь, индивидуально, а также групп одного или более видов соединений. Объем настоящего изобретения включает любую комбинацию этих групп и определений групп заместителей. Соединения по изобретению представляют собой только соединения, которые считаются «химически стабильными», как будет понятно специалистам в данной области техники.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения по настоящему изобретению могут находиться в разных таутомерных формах, включая цвиттерионные формы или изомерные формы. Все таутомерные (включая цвиттерионные формы) и изомерные формы формул и соединений, описанных здесь, предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

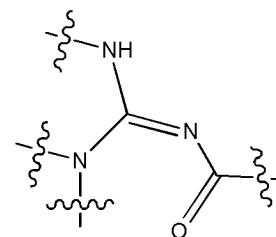
Специалистам в данной области также будет понятно, что соединения по настоящему изобретению могут находиться в таутомерных формах, включая, не ограничиваясь этим, формулу (A), формулу (B) и/или формулу (C) или цвиттерионные формы, включая, не ограничиваясь этим, формулу (D) или формулу (E).



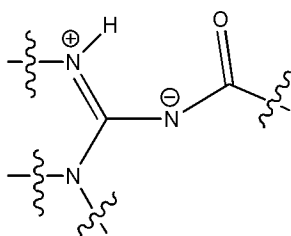
Формула (А)



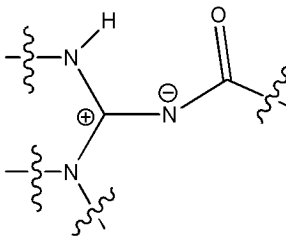
Формула (В)



Формула (С)



Формула (D)



Формула (E)

Химические названия, приведенные для промежуточных соединений и/или соединений по настоящему изобретению, описанных здесь, могут относиться к любому из таутомерных представлений таких соединений (в некоторых случаях такие альтернативные названия предоставлены с экспериментальными). Следует понимать, что любая ссылка на названное соединение (промежуточное соединение или соединение по изобретению) или структурно изображенное соединение (промежуточное соединение или соединение по изобретению) предназначено для охвата всех таутомерных форм, включая цвиттерионные формы таких соединений и любую их смесь.

Как здесь используется, термин «алкил» представляет насыщенную, прямую или разветвленную углеводородную группу, имеющую указанное число атомов углерода. Термин «C₁-C₄-алкил» относится к прямой или разветвленной алкильной группе, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкилов включают, не ограничиваясь этим, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

Когда термин «заместитель», такой как «алкил», используется в комбинации с другим термином «заместитель», например, как в «гидрокси(C₁-C₄алкил)», то термин «связывающий заместитель» (например, алкил) предназначен для включения двухвалентной группы, где точка присоединения имеет место через этот связывающий заместитель. Примеры групп «гидрокси(C₁-C₄-алкил)»

включают, не ограничиваясь этим, гидроксиметил, гидроксипропил и гидроксизопропил.

Как здесь используется, термин «галоген (алкил)» представляет насыщенную, прямую или разветвленную углеводородную группу, имеющую указанное число (n) атомов углерода и один или более (до $2n+1$) атомов галогена. Например, термин «галоген (C_1 - C_4 -алкил)» представляет группу, имеющую один или более атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или различными, в одном или более атомов углерода алкильной группы, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Примеры групп «галоген (C_1 - C_4 алкил)» включают, не ограничиваясь этим, CF_3 (трифторметил), CCl_3 (трихлорметил), 1,1-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил и гексафторизопропил.

Термин «алкенил» относится к прямой или разветвленной углеводородной группе, имеющей указанное число атомов углерода и, по меньшей мере, 1 и не более 3 углерод-углеродных двойных связей. Примеры включают этенил и пропенил.

Термин «алкинил» относится к прямой или разветвленной углеводородной группе, имеющей указанное число атомов углерода и, по меньшей мере, 1 и не более 3 углерод-углеродных тройных связей. Примеры включают этинил и пропинил.

Термин «алкокси-» или «(алкил)окси» относится к группе «алкилокси», содержащей алкильную группу, имеющую указанное число атомов углерода, присоединенную через связывающий атом кислорода. Например, термин « C_1 - C_4 алкокси-» представляет насыщенную, прямую или разветвленную углеводородную группу, имеющую, по меньшей мере, 1 и не более 4 атомов углерода, присоединенную через связывающий атом кислорода. Иллюстративные примеры групп « C_1 - C_4 алкокси-» или «(C_1 - C_4 -алкил)окси» включают, не ограничиваясь этим, метокси, этокси, n -пропокси, изопропокси, n -бутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Как здесь используется, термин «галоген (алкокси) -» представляет насыщенную, прямую или разветвленную углеводородную группу, имеющую указанное число (n) атомов углерода и один или более (до $2n+1$) атомов галогена, присоединенную через связывающий атом кислорода. Например, термин «галоген (C_1 - C_4 алкокси) -» относится к группе «галогеналкилокси», содержащей

«галоген (C₁-C₄-алкил)», присоединенный через связывающий атом кислорода. Иллюстративные примеры групп «галоген (C₁-C₄алкокси)-» включают, не ограничиваясь этим, -OCHF₂ (дифторметокси), -OCF₃ (трифторметокси), OCH₂CF₃ (трифторэтоксид) и OCH(CF₃)₂ (гексафторизопропокси).

Карбоциклическая группа или радикал представляет циклическую группу или радикал, в которой членами кольца являются атомы углерода, которые могут быть насыщенными, частично ненасыщенными (неароматическими) или полностью ненасыщенными (ароматическими).

Термин «циклоалкил» относится к неароматической насыщенной углеводородной кольцевой группе, содержащей указанное число атомов углерода в кольце. Например, термин «C₃-C₆циклоалкил» относится к циклической группе, имеющей от трех до шести кольцевых атомов углерода. Иллюстративные примеры групп «C₃-C₆циклоалкил» включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Гетероциклическая группа или радикал представляет циклическую группу или радикал, имеющий в качестве членов кольца атомы, по меньшей мере, двух разных элементов, где циклическая группа или радикал могут быть насыщенными, частично ненасыщенными (неароматическими) или полностью ненасыщенными (ароматическими).

Термин «гетероатом» относится к атому азота, серы или кислорода, например, атому азота или атому кислорода.

Термин «гетероциклоалкил» относится к неароматической, моноциклической или бициклической группе, содержащей 3-10 кольцевых атомов и содержащей один или более (обычно один или два) гетероатома в кольце, независимо выбранных из кислорода, серы и азота. Точкой присоединения гетероциклоалкильной группы может быть любой подходящий атом углерода или азота.

Примеры «гетероциклоалкильных» групп включают, не ограничиваясь этим, азиридилил, тиранил, оксиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, 1,3-диоксоланил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, 3-

диоксанил, 1,4-диоксанил, 1,3-оксатиоланил, 1,3-оксатианил, 1,3-дитианил, 1,4-оксатиоланил, 1,4-оксатианил, 1,4-дитианил, морфолинил, тиоморфолинил, и гексагидро-1Н-1,4-дiazепинил.

Примеры «4-членных гетероциклоалкильных» групп включают оксетанил, тиетанил и азетидинил.

Термин «5-6-членный гетероциклоалкил» представляет насыщенную моноциклическую группу, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, которая включает один или два гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота. Иллюстративные примеры 5-6-членных гетероциклоалкильных групп включают, не ограничиваясь этим, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил.

«Гетероарил» относится к ароматической моноциклической или бициклической группе, содержащей от 5 до 10 кольцевых атомов, включая от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где, по меньшей мере, часть группы является ароматической. Например, данный термин охватывает бициклические гетероциклические арильные группы, содержащие либо фенильное кольцо, слитое с гетероциклической группой, либо гетероарильную кольцевую группу, слитую с карбоциклической группой. Точкой присоединения гетероарильной группы может быть любой подходящий атом углерода или азота.

Термин «5-6-членный гетероарил» представляет ароматическую моноциклическую группу, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, включая, по меньшей мере, один атом углерода и от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Выбранные 5-членные гетероарильные группы содержат один кольцевой гетероатом азот, кислород или серу, и необязательно содержат 1, 2 или 3 дополнительных атома азота в кольце. Выбранные 6-членные гетероарильные группы содержат 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома азота. Примеры 5-членных гетероарильных групп включают фурил (фуранил), тиенил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, изотиазолил, тиadiaзолил, оксазолил, изоксазолил и оксадиазолил. Выбранные 6-членные гетероарильные группы включают пиридинил (пиридил),

пиразинил, пиримидинил, пиридазинил и триазинил.

Термин «9-10-членный гетероарил» относится к ароматической бициклической группе, содержащей 9 или 10 кольцевых атомов, включая от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры 9-членных гетероарильных (6,5-конденсированных гетероарильных) групп включают бензотиенил, бензофуранил, индолил, индолинил (дигидроиндолил), изоиндолил, изоиндолинил, индазолил, изобензофурил, 2,3-дигидробензофурил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пуринил, имидазопиридинил, пиазоллопиридинил, триазолопиридинил и 1,3-бензодиоксолил.

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

Термины «атом галогена» и «галоген» означают атом галогена, например, фтора, хлора, брома или иода.

«Оксо» представляет кислородную группу с двойной связью; например, если присоединение непосредственно к атому углерода образует карбонильную группу (C=O).

«Гидрокси» или «гидроксил» означает радикал -ОН.

Как здесь используется, термин «циано» относится к нитрильной группе, $-C\equiv N$.

Как здесь используется, термин «необязательно замещенный» означает, что группа (такая как алкильная, циклоалкильная, алкоксильная, гетероциклоалкильная, арильная или гетероарильная группа) или кольцо или радикал могут быть незамещенными, или группа, кольцо или радикал могут быть замещены одним или более заместителями), как указано в определениях заместителей (A, R³ и т. д.), приведенных здесь. В случае, когда группы могут быть

выбраны из ряда альтернативных групп, то выбранные группы могут быть одинаковыми или различными.

Термин «независимо» означает, что, когда более чем один заместитель выбран из ряда возможных заместителей, то эти заместители могут быть одинаковыми или различными.

Термин «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, веществам, композициям и лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Как здесь используется, термины «соединение (я) по изобретению» или «соединение (я) по настоящему изобретению» означают соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P), как здесь определено, в любой форме, т. е. любой таутомерной форме, любой изомерной форме, любой солевой или несолевой форме (например, в виде свободной кислоты или свободного основания или в виде соли, в частности, фармацевтически приемлемой соли), и любой физической форме (например, включая нетвердые формы (например, жидкие или полутвердые формы) и твердые формы (например, аморфные или кристаллические формы, специфические полиморфные формы, сольватные формы, включая гидратные формы (например, моно-, ди- и гемигидраты)) и смеси различных форм.

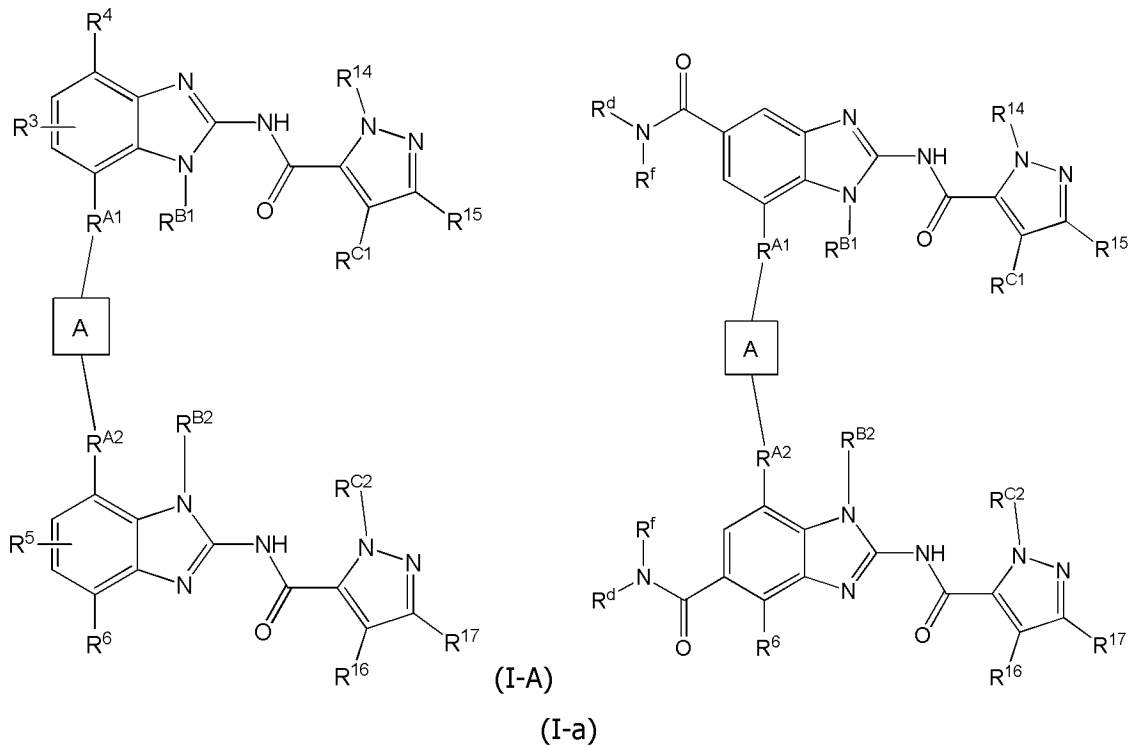
Следовательно, в настоящее изобретение включены соединения формулы (I-N), (I-P) или (I), как здесь определено, в любой солевой или несолевой форме и любой его физической форме и смеси различных форм. Несмотря на то, что они включаются в настоящее изобретение, следует понимать, что соединения формулы (I-N), (I-P) или (I), как здесь определено, в любой солевой или несолевой форме и в любой физической форме могут иметь различные уровни активности, различную биодоступность и различные манипуляционные свойства для целей формуляции.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению R^3 и R^5 каждый независимо представляет $-\text{CON}(R^d)(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет $\text{CON}(R^d)(R^f)$, и другой из R^3 и R^5

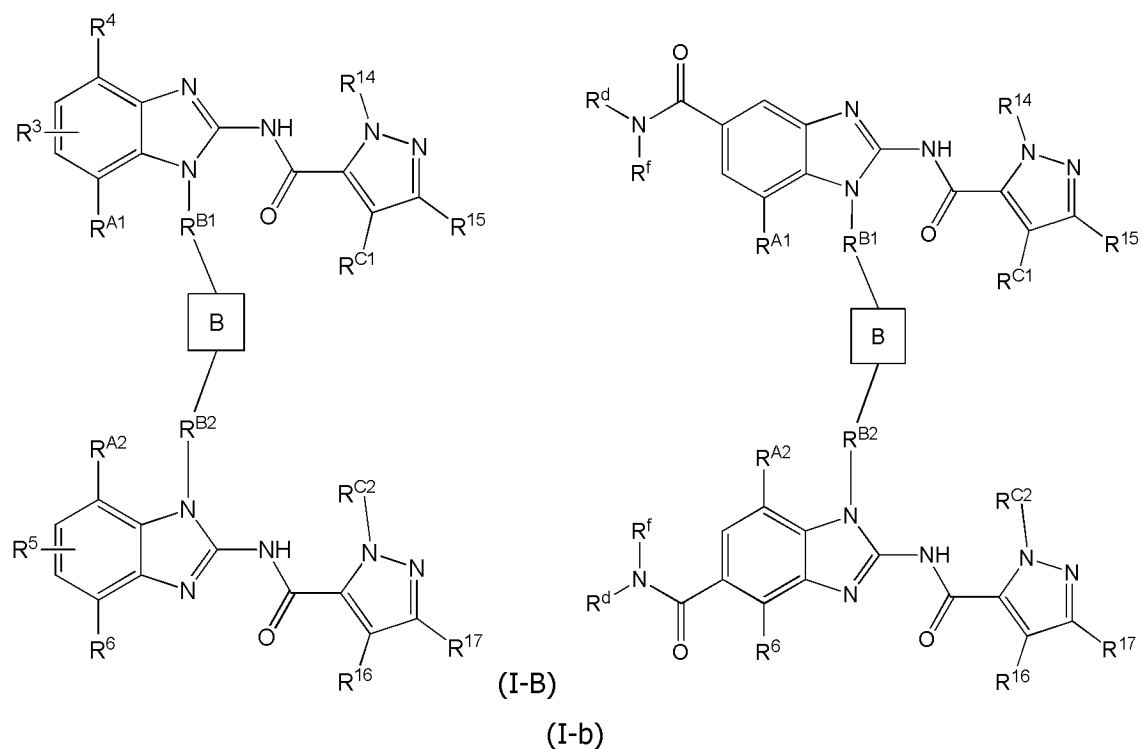
представляет Н или $-\text{CO}_2(\text{R}^c)$. В одном варианте осуществления R^3 и R^5 каждый независимо представляет $-\text{CON}(\text{R}^d)(\text{R}^f)$. В еще одном варианте осуществления один из R^3 и R^5 представляет $-\text{CON}(\text{R}^d)(\text{R}^f)$, и другой из R^3 и R^5 представляет Н. В конкретном варианте осуществления R^3 и R^5 каждый представляет $-\text{CONH}_2$.

Следует понимать, что когда q равно 0, то А отсутствует, и $\text{R}^{\text{A}1}$ и $\text{R}^{\text{A}2}$ не связаны. Аналогично, следует понимать, что когда r равно 0, то В отсутствует, и $\text{R}^{\text{B}1}$ и $\text{R}^{\text{B}2}$ не связаны. Аналогично, следует понимать, что когда s равно 0, то С отсутствует, и $\text{R}^{\text{C}1}$ и $\text{R}^{\text{C}2}$ не связаны.

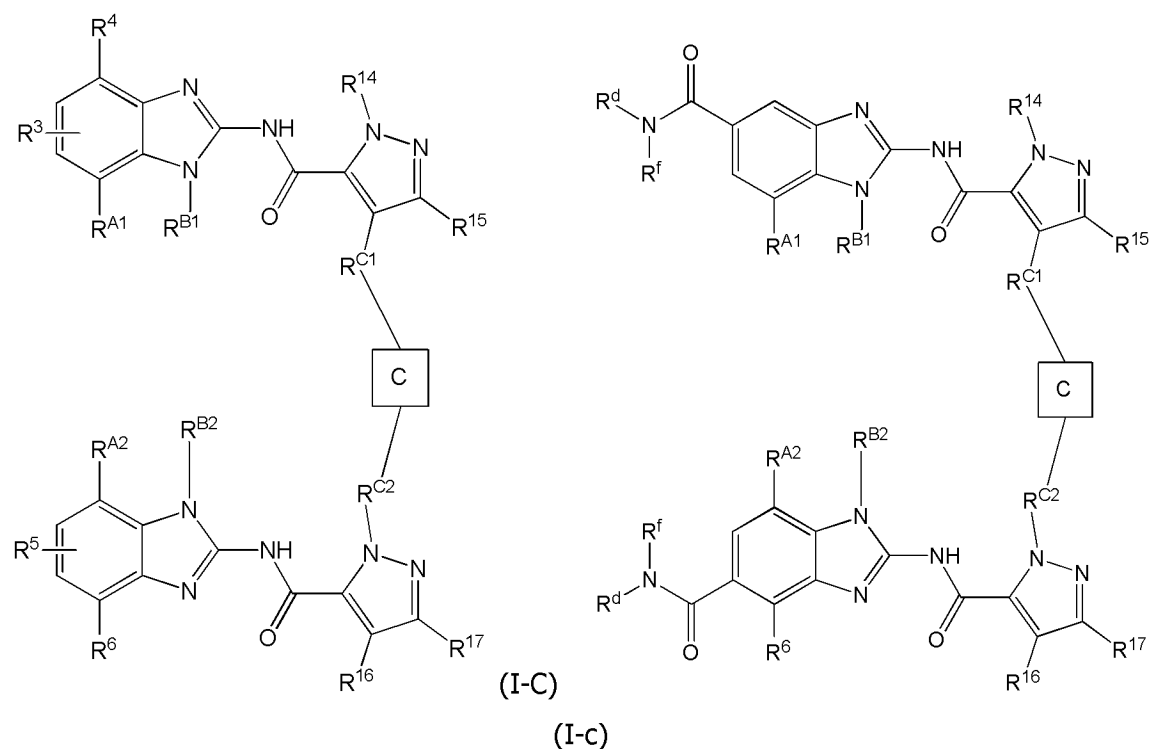
В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению q равно 1, r равно 0, и s равно 0 ($q+r+s=1$), и соединение имеет формулу (I-A) или (I-a):



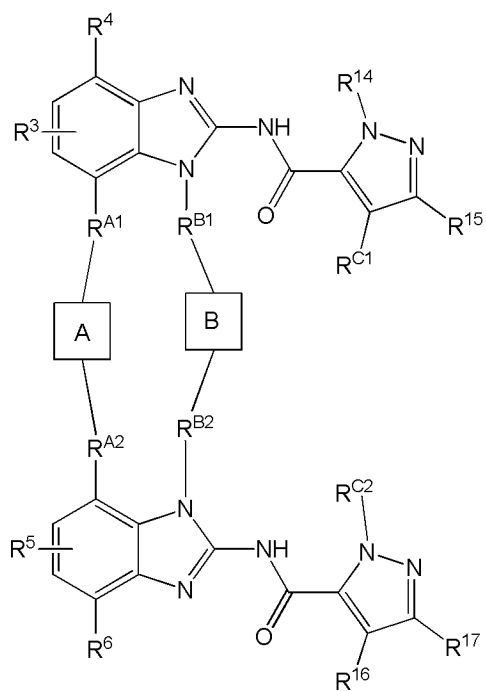
В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению q равно 0, r равно 1, и s равно 0 ($q+r+s=1$), и соединение имеет формулу (I-B) или (I-b):



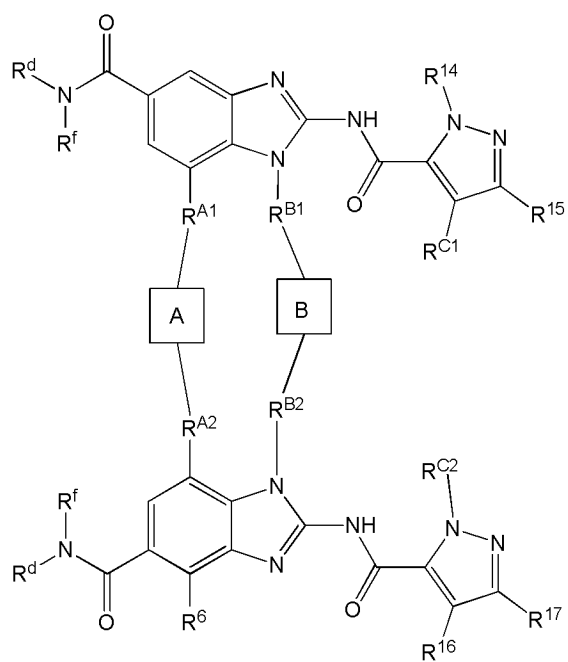
В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению q равно 0, r равно 0, и s равно 1 ($q+r+s=1$), и соединение имеет формулу (I-C) или (I-c):



В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению q равно 1, r равно 1, и s равно 0 ($q+r+s=2$), и соединение имеет формулу (I-AB) или (I-ab):

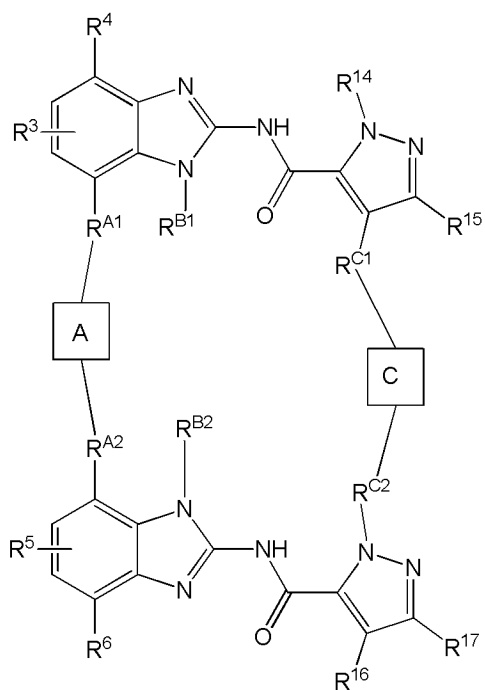


(I-AB)

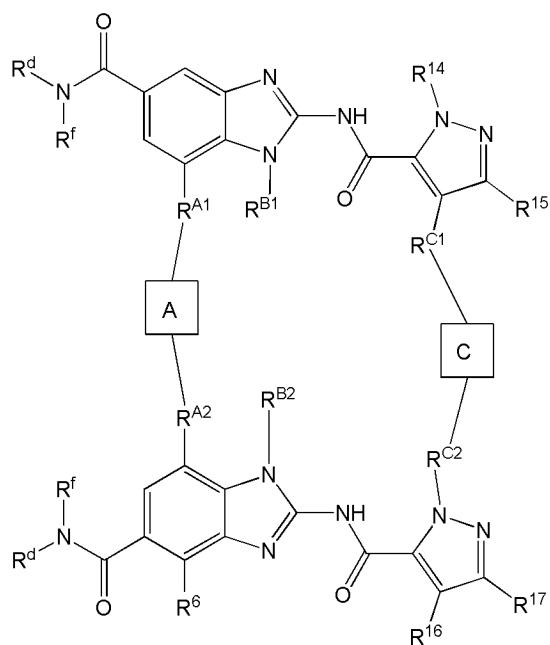


(I-ab)

В одном варианте осуществления соединений по настоящему вопросу q равно 1, r равно 1, и s равно 0 ($q+r+s=2$), и соединение имеет формулу (I-AC) или (I-ac):

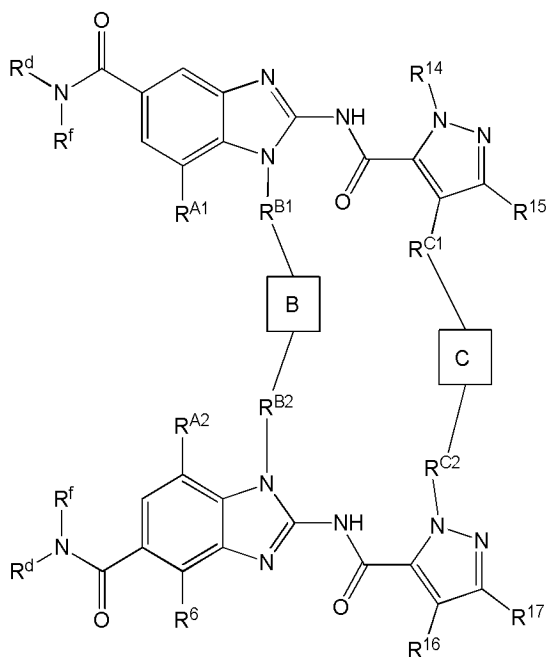
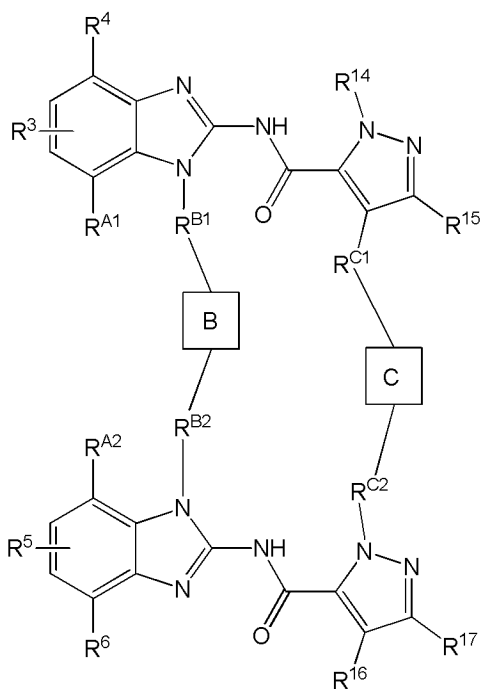


(I-AC)



(I-ac)

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению q равно 0, r равно 1, и s равно 1 ($q+r+s=2$), и соединение имеет формулу (I-BC) или (I-bc):



(I-BC)

(I-bc)

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению q равно 0, и R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет H, атом галогена, гидроксил, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2R^f$, $-N(R^f)COR^b$, $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4\text{алкил})-N(R^e)(R^f)$, $-N(R^g)CO(C_1-C_4\text{алкил})-N(R^h)(R^f)$, необязательно замещенный ($C_1-C_6\text{алкил}$), необязательно замещенный ($C_1-C_6\text{алкил}$)окси-, необязательно замещенный ($C_1-C_6\text{алкил}$)амино- и необязательно замещенный ($C_1-C_6\text{алкил}$)($C_1-C_4\text{алкил}$)амино-,

где (C₁-C₆алкил) указанного необязательно замещенного (C₁-C₆алкила), необязательно замещенного (C₁-C₆алкил) окси-, необязательно замещенного (C₁-C₆алкил) амино- и необязательно замещенного (C₁-C₆алкил) (C₁-C₄алкил) амино- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из гидроксила, C₁-C₄алкокси-, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), -CON(R^e)(R^f), необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидрокси, амино, (C₁-C₆алкил) амино-, (C₁-C₆алкил) (C₁-C₆алкил) амино-, галоген(C₁-C₆алкил), гидрокси-(C₁-C₄алкила)-, галоген(C₁-C₄алкокси)-, C₁-C₄алкокси-, гидрокси-(C₂-C₄алкокси)- и C₁-C₄алкокси-(C₁-C₄алкокси)-.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению q равно 0, и R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет H, атом галоген, гидрокси, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, -N(R^e)(R^f), -CO₂R^f, -N(R^f)COR^b, -N(R^g)SO₂(C₁-C₄алкил)-N(R^e)(R^f), -N(R^g)CO(C₁-C₄алкил)-N(R^h)(R^f), необязательно замещенный (C₁-C₆алкил), необязательно замещенный (C₁-C₆алкил) окси-, необязательно замещенный (C₁-C₆алкил) амино-, и необязательно замещенный (C₁-C₆алкил) (C₁-C₄алкил) амино-,

где (C₁-C₆алкил) указанного необязательно замещенного (C₁-C₆алкила), необязательно замещенного (C₁-C₆алкил) окси-, необязательно замещенного (C₁-C₆алкил) амино- и необязательно замещенного (C₁-C₆алкил) (C₁-C₄алкил) амино- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из гидроксила, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, C₁-C₄алкокси-, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R^f), -CON(R^e)(R^f), необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидрокси, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино-, (C₁-C₆алкил) амино-,

(C₁-C₆алкил) (C₁-C₆алкил) амино-, - (C₁-C₆алкил) -NH₂,
галоген (C₁-C₆алкил) , гидроксид (C₁-C₄алкил) -, - (C₁-C₄алкил) -O-
P(O)(OH)₂, - (C₁-C₄алкил) -O-P(O)(R^IR^{II})₂, галоген (C₁-C₄алкокси) -, C₁-
C₄алкокси-, гидроксид (C₂-C₄алкокси) -, - (C₂-C₄алкокси) -O-P(O)(OH)₂,
- (C₂-C₄алкокси) -O-P(O)(R^IR^{II})₂, и C₁-C₄алкокси- (C₁-C₄алкокси) -.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению q равно 0, и R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет H, гидроксид, амино, (C₁-C₄алкил) амино-, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино-, (C₁-C₄алкил) , гидроксид (C₁-C₄алкил) - амино (C₁-C₄алкил) -, (C₁-C₄алкил) амино (C₁-C₄алкил) -, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино (C₁-C₄алкил) -, C₁-C₄алкокси-, гидроксид (C₂-C₄алкокси) -, амино (C₂-C₄алкокси) -, (C₁-C₄алкил) амино (C₂-C₄алкокси) -, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино (C₂-C₄алкокси) -, 6-членный гетероциклоалкил- (C₁-C₄алкил) -, фенил (C₁-C₄алкокси) -, (C₁-C₄алкил) OCONH (C₁-C₄алкил) -, гидроксид (C₁-C₄алкил) амино-, (C₁-C₄алкил) CONH-, (C₁-C₄алкил) CON (C₁-C₄алкил) -, -CO₂H, - CO₂ (C₁-C₄алкил) , амино (C₁-C₄алкил) CONH-, (C₁-C₄алкил) амино (C₁-C₄алкил) CONH-, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино (C₁-C₄алкил) CONH-, амино (C₁-C₄алкил) CON (C₁-C₄алкил) -, (C₁-C₄алкил) амино (C₁-C₄алкил) CON (C₁-C₄алкил) -, гидроксид (C₁-C₄алкил) CONH-, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино (C₁-C₄алкил) CON (C₁-C₄алкил) -, гидроксид (C₁-C₄алкил) CON (C₁-C₄алкил) -, HO₂C (C₁-C₄алкокси) -, (C₁-C₄алкил) OCO (C₁-C₄алкокси) -, H₂NCO (C₁-C₄алкокси) -, (C₁-C₄алкил) HNCO (C₁-C₄алкокси) -, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) NCO (C₁-C₄алкокси) - и -NHSO₂ (C₁-C₄алкил) .

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению q равно 0, и R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет H, гидроксид, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино, (C₁-C₄алкил) амино-, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино-, (C₁-C₄алкил) , гидроксид (C₁-C₄алкил) -, амино (C₁-C₄алкил) -, (C₁-C₄алкил) амино (C₁-C₄алкил) -, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино (C₁-C₄алкил) -, C₁-C₄алкокси-, гидроксид (C₂-C₄алкокси) -, - (C₂-C₄алкокси) -O-P(O)(OH)₂, - (C₂-

C_4 алкокси) -O-P(O) (R^IR^{II})₂, амино (C₂-C₄алкокси) -,
 (C₁-C₄алкил) амино (C₂-C₄алкокси) -,
 (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино (C₂-C₄алкокси) -, 6-членный
 гетероциклоалкил- (C₁-C₄алкил) -, фенил (C₁-C₄алкокси) -,
 (C₁-C₄алкил) OCONH (C₁-C₄алкил) -, гидроксид (C₁-C₄алкил) амино-, -
 амино (C₁-C₄алкил) -O-P(O) (OH)₂, -амино (C₁-C₄алкил) -O-P(O) (R^IR^{II})₂,
 (C₁-C₄алкил) CONH-, (C₁-C₄алкил) CON (C₁-C₄алкил) -, -CO₂H, -
 CO₂ (C₁-C₄алкил), амино (C₁-C₄алкил) CONH-,
 (C₁-C₄алкил) амино (C₁-C₄алкил) CONH-,
 (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино (C₁-C₄алкил) CONH-,
 амино (C₁-C₄алкил) CON (C₁-C₄алкил) -,
 (C₁-C₄алкил) амино (C₁-C₄алкил) CON (C₁-C₄алкил) -,
 гидроксид (C₁-C₄алкил) CONH-, -NHCO (C₁-C₄алкил) -O-P(O) (OH)₂, -
 NHCO (C₁-C₄алкил) -O-P(O) (R^IR^{II})₂,
 (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино (C₁-C₄алкил) CON (C₁-C₄алкил) -,
 гидроксид (C₁-C₄алкил) CON (C₁-C₄алкил) -, - (C₁-C₄алкил) NCO (C₁-C₄алкил) -
 O-P(O) (OH)₂, - (C₁-C₄алкил) NCO (C₁-C₄алкил) -O-P(O) (R^IR^{II})₂,
 HO₂C (C₁-C₄алкокси) -, (C₁-C₄алкил) OCO (C₁-C₄алкокси) -,
 H₂NCO (C₁-C₄алкокси) -, (C₁-C₄алкил) HNCO (C₁-C₄алкокси) -,
 (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) NCO (C₁-C₄алкокси) - и -NHSO₂ (C₁-C₄алкил) .

В одном варианте осуществления q равно 0, и R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет H, (C₁-C₆алкил)окси- или гидроксид (C₂-C₆алкил)окси-. В одном варианте осуществления q равно 0, и R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет H, (C₁-C₆алкил)окси-, гидроксид (C₂-C₆алкил)окси-, - (C₂-C₄алкокси) -O-P(O) (OH)₂, - (C₂-C₄алкокси) -O-P(O) (R^IR^{II})₂. В одном варианте осуществления q равно 0, и R^{A1} и R^{A2} каждый представляет H. В одном варианте осуществления q равно 0, и R^{A1} и R^{A2} независимо выбраны из H, -OCH₂CH₂CH₂OH и -OCH₃.

В одном варианте осуществления q равно 0, и R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, необязательно замещенный (C₁-C₆алкил), или необязательно замещенный (C₁-C₆алкил)окси-, где C₁-C₆алкил указанного необязательно замещенного (C₁-C₆алкила) или необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксид, -O-P(O) (OH)₂, -O-P(O) (R^IR^{II})₂, C₁-

С₄алкоксила, $-N(R^e)(R^f)$, $-COOH$, необязательно замещенного фенила, и необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила, и R^e каждый независимо выбран из H, C₁-С₄алкила, $-CO(C_1-C_4\text{алкила})$, $-OSO(C_1-C_4\text{алкила})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})NH_2$, $-(C_1-C_4\text{алкил})C_1-C_4\text{алкокси}$ или $-CO_2(C_1-C_4\text{алкила})$.

В одном варианте осуществления q равно 0, и R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, необязательно замещенный (C₁-С₆алкил), или необязательно замещенный (C₁-С₆алкил)окси-, и C₁-С₆алкил указанного необязательно замещенного (C₁-С₆алкила), необязательно замещенного (C₁-С₆алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, C₁-С₄алкоксила, фенила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего, по меньшей мере, один атом азота или кислорода в качестве члена кольца, и R^e каждый независимо выбран из H, C₁-С₄алкила, $-(C_1-C_4\text{алкил})NH_2$ или $-(C_1-C_4\text{алкил})C_1-C_4\text{алкокси}$.

В одном варианте осуществления q равно 0 и, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} каждый независимо представляет H, необязательно замещенный (C₁-С₆алкил), или необязательно замещенный (C₁-С₆алкил)окси-, и C₁-С₆алкил указанного необязательно замещенного (C₁-С₆алкила), необязательно замещенного (C₁-С₆алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из $-N(R^e)(R^f)$, тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила и морфолинила, и R^e каждый независимо выбран из H, C₁-С₄алкила, $-(C_1-C_4\text{алкил})NH_2$ или $-(C_1-C_4\text{алкил})C_1-C_4\text{алкокси}$.

В одном варианте осуществления q равно 0, и, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} каждый независимо представляет H, необязательно замещенный (C₁-С₆алкил), или необязательно замещенный (C₁-С₆алкил)окси-, и C₁-С₆алкил указанного необязательно замещенного (C₁-С₆алкила), необязательно замещенного (C₁-С₆алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила и морфолинила, и R^e каждый независимо выбран из H или C₁-С₄алкила.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению r равно 0, и R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, галоген (C_1 - C_6 алкил), необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил,

где указанный необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, или необязательно замещенный 9-10-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, нитро, $-R^c$, $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^c$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$ и $-NR^dSO_2R^c$.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению r равно 0, и R^{B1} и R^{B2} каждый представляет H.

В еще одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению r равно 0, и R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет H, необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил, галоген (C_1 - C_6 алкил), необязательно замещенный C_2 - C_6 алкенил, необязательно замещенный C_2 - C_6 алкинил, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил или необязательно замещенный 9-членный гетероарил.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению s равно 0, и R^{C1} представляет H, атом галогена или C_1 - C_4 алкил, и R^{C2} представляет необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил, где указанный необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из $-OR^c$, $-NR^cR^d$, $-CO_2R^c$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NR^cR^d$, и $-OCONR^cR^d$.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему

изобретению, когда s равен 0, то R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет H или C_1 - C_4 алкил. В еще одном варианте осуществления, когда s равен 0, то R^{C1} представляет C_1 - C_3 алкил, в частности, метил. В еще одном варианте осуществления, когда s равен 0, то R^{C2} представляет C_1 - C_3 алкил, в частности, метил или этил. В выбранном варианте осуществления, когда s равен 0, то R^{C2} представляет этил.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению q равно 1, и R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, $-NR^e-$ или $-O-$, и A, взятый вместе с R^{A1} и R^{A2} , образует связывающую группу, где A представляет -галоген (C_1 - C_{12} алкил)-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_{12} алкил-, необязательно замещенный $-C_2$ - C_{12} алкенил-, необязательно замещенный $-C_2$ - C_{12} алкинил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил-фенил- C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкил-, или необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_6 алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1$ - C_{12} алкила-, необязательно замещенного $-C_2$ - C_{12} алкенила-, необязательно замещенного $-C_2$ - C_{12} алкинила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил-фенил- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкила- или необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_6 алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген (C_1 - C_4 алкила), $-OH$, $-I$ или Cl , $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dOR^c$, $-NR^dOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$ и $-NR^dSO_2R^c$,

и

C_3 - C_6 циклоалкильная,

фенильная,

4-6-членная

гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (C_3-C_6 циклоалкил)- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил-фенил- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил-(4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1-C_6 алкила- или необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил-(5-6-членный гетероарил)- C_1-C_6 алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, аминогруппы, (C_1-C_4) алкиламино-, (C_1-C_4) алкиламино-, C_1-C_4 алкила-, галоген(C_1-C_4 алкила)-, галоген(C_1-C_4 алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксигруппы(C_2-C_4 алкокси)- и C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4 алкокси)-.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению q равно 1, и R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, $-NR^e-$ или $-O-$, и A , взятый вместе с R^{A1} и R^{A2} , образует связывающую группу, где A представляет $-$ галоген(C_1-C_{12} алкил)-, необязательно замещенный $-C_1-C_{12}$ алкил-, необязательно замещенный $-C_2-C_{12}$ алкенил-, необязательно замещенный $-C_2-C_{12}$ алкинил-, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил- $O-C_1-C_6$ алкил-, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкил-, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил-(C_3-C_6 циклоалкил)- C_1-C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил-фенил- C_1-C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил-(4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1-C_6 алкил- или необязательно замещенный $-C_1-C_6$ алкил-(5-6-членный гетероарил)- C_1-C_6 алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1-C_{12}$ алкила-, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкенила-, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}$ алкинила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- $O-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил-(C_3-C_6 циклоалкил)- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил-фенил- C_1-C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил-(4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1-C_6 алкила или необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил-(5-6-членный гетероарил)- C_1-C_6 алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген(C_1-C_4 алкила), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R_I R_{II})_2$, $-OR^c$, -

NH_2 , $-\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{OCOR}^{\text{c}}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{SOR}^{\text{c}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{c}}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$,
 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{OCONH}_2$, $-\text{OCONR}^{\text{cR}^{\text{d}}}$, $-\text{NR}^{\text{d}}\text{COR}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{d}}\text{SOR}^{\text{c}}$, $-\text{NR}^{\text{d}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{c}}$
и $-\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{c}}$,

и

C_3 - C_6 циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная
гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа
указанного необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- (C_3 -
 C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил-
фенил- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- (4-6-
членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкила- или необязательно
замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_6 алкила-
необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо
выбран из атома галогена, гидроксид, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}})_2$,
амино-, (C_1 - C_4 алкил)амино-, (C_1 - C_4 алкил) (C_1 - C_4 алкил)амино-,
 C_1 - C_4 алкил-, галоген (C_1 - C_4 алкил)-, галоген (C_1 - C_4 алкокси)-, C_1 -
 C_4 алкокси-, гидроксид (C_2 - C_4 алкокси)-, $-(\text{C}_2$ - C_4 алкокси)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,
 $-(\text{C}_2$ - C_4 алкокси)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}}\text{R}^{\text{II}})_2$ и C_1 - C_4 алкокси- (C_1 - C_4 алкокси)-.

В одном варианте осуществления q равно 1, и A , взятый
вместе с R^{A1} и R^{A2} , образует 4-8-членную связывающую группу. В
дополнительном варианте осуществления q равно 1, и A , взятый
вместе с R^{A1} и R^{A2} , образует 4-6-членную связывающую группу. В еще
одном дополнительном варианте осуществления q равно 1, и A ,
взятый вместе с R^{A1} и R^{A2} , образует 5-членную связывающую группу.

В еще одном варианте осуществления q равно 1, R^{A1} и R^{A2}
каждый независимо представляет $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{e}}-$, или $-\text{O}-$, и A
представляет замещенный $-\text{C}_2$ - C_{10} алкил- или представляет
незамещенный $-\text{C}_2$ - C_{10} алкил-, $-\text{C}_2$ - C_{10} алкенил-, $-\text{C}_2$ - C_{10} алкинил-,
 $-\text{C}_1$ - C_4 алкил- $\text{O}-\text{C}_1$ - C_4 алкил- или $-\text{C}_1$ - C_4 алкил- $\text{NR}^{\text{a}}-\text{C}_1$ - C_4 алкил-, где
указанный замещенный $-\text{C}_2$ - C_{10} алкил- замещен 1-4 заместителями, где
каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, амино-,
(C_1 - C_4 алкил)амино-, (C_1 - C_4 алкил) (C_1 - C_4 алкил)амино-,
галоген (C_1 - C_4 алкил)-, галоген (C_1 - C_4 алкокси)- и C_1 - C_4 алкокси-.

В еще одном варианте осуществления q равно 1, R^{A1} и R^{A2}
каждый независимо представляет $-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{e}}-$ или $-\text{O}-$, и A
представляет замещенный $-\text{C}_2$ - C_{10} алкил- или представляет
незамещенный $-\text{C}_2$ - C_{10} алкил-, $-\text{C}_2$ - C_{10} алкенил-, $-\text{C}_2$ - C_{10} алкинил-,

$-C_1-C_4$ алкил- $O-C_1-C_4$ алкил- или $-C_1-C_4$ алкил- $NR^a-C_1-C_4$ алкил-, где указанный замещенный $-C_2-C_{10}$ алкил- замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, (C_1-C_4) амино-, (C_1-C_4) алкил (C_1-C_4) амино-, галоген (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкокси) - и C_1-C_4 алкокси-.

В еще одном варианте осуществления q равно 1, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, $-NR^e-$ или $-O-$, и А представляет замещенный $-C_2-C_8$ алкил- или представляет незамещенный $-C_2-C_8$ алкил-, $-C_2-C_8$ алкенил-, $-C_2-C_8$ алкинил-, $-C_1-C_2$ алкил- $O-C_1-C_2$ алкил- или $-C_1-C_2$ алкил- $NR^a-C_1-C_2$ алкил-, где указанный замещенный $-C_2-C_8$ алкил- замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, амина, (C_1-C_4) амино-, (C_1-C_4) алкил (C_1-C_4) амино-, галоген (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкокси) - и C_1-C_4 алкокси-.

В еще одном варианте осуществления q равно 1, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, $-NR^e-$ или $-O-$, и А представляет замещенный $-C_2-C_8$ алкил- или представляет незамещенный $-C_2-C_8$ алкил-, $-C_2-C_8$ алкенил-, $-C_2-C_8$ алкинил-, $-C_1-C_2$ алкил- $O-C_1-C_2$ алкил- или $-C_1-C_2$ алкил- $NR^a-C_1-C_2$ алкил-, где указанный замещенный $-C_2-C_8$ алкил- замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, (C_1-C_4) амино-, (C_1-C_4) алкил (C_1-C_4) амино-, галоген (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкокси) - и C_1-C_4 алкокси-.

В еще одном варианте осуществления q равно 1, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, $-NR^e-$ или $-O-$, и А представляет замещенный $-C_2-C_6$ алкил- или представляет незамещенный $-C_2-C_6$ алкил-, $-C_2-C_6$ алкенил-, $-C_2-C_6$ алкинил-, $-C_1-C_2$ алкил- $O-C_1-C_2$ алкил- или $-C_1-C_2$ алкил- $NR^a-C_1-C_2$ алкил-, где указанный замещенный $-C_2-C_6$ алкил- замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, амина, (C_1-C_4) амино-, (C_1-C_4) алкил (C_1-C_4) амино-, галоген (C_1-C_4) алкил, галоген (C_1-C_4) алкокси) - и C_1-C_4 алкокси-.

В еще одном варианте осуществления q равно 1, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, $-NR^e-$ или $-O-$, и А

представляет замещенный $-C_2-C_6$ алкил- или представляет незамещенный $-C_2-C_6$ алкил-, $-C_2-C_6$ алкенил-, $-C_2-C_6$ алкинил-, $-C_1-C_2$ алкил- $O-C_1-C_2$ алкил - или $-C_1-C_2$ алкил- $NR^a-C_1-C_2$ алкил-, где указанный замещенный $-C_2-C_6$ алкил- замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, (C_1-C_4) алкиламина, (C_1-C_4) алкил- (C_1-C_4) алкиламина, галоген- (C_1-C_4) алкила, галоген- (C_1-C_4) алкокси- и C_1-C_4 алкокси-.

В еще одном варианте осуществления q равно 1, R^{A1} и R^{A2} каждый независимо представляет $-CH_2-$ или $-O-$, и А представляет $-C_2-C_4$ алкил-, $-C_2-C_4$ алкенил- или $-C_2-C_4$ алкинил-.

В выбранных вариантах осуществления q равно 1, R^{A1} и R^{A2} каждый представляет $-O-$, и А представляет $-CH_2CH_2CH_2-$, где А, взятый вместе с R^{A1} и R^{A2} , образует $-OCH_2CH_2CH_2O-$.

В еще одном варианте осуществления q равно 1, R^{A1} и R^{A2} каждый представляет $-O-$, и А представляет $-CH_2$ -фенил- CH_2- , где А, взятый вместе с R^{A1} и R^{A2} , образует $-OCH_2$ -фенил- CH_2O- . В конкретном варианте осуществления q равно 1, А, взятый вместе с R^{A1} и R^{A2} , образует $-OCH_2$ -фенил- CH_2O- , где $-OCH_2-$ группы расположены в положениях 1, 4 в фенильном кольце.

Длина связывающих групп, определенных здесь, представляет наименьшее число атомов в прямой цепи, состоящей из $R^{A1}-A-R^{A2}$ и/или $R^{B1}-B-R^{B2}$, и/или $-R^{C1}-C-R^{C2}$. Например, когда В представляет необязательно замещенный фенил, то связывающая группа $R^{B1}-B-R^{B2}$ может быть представлена как (CH_2) -фенил- $(CH_2)-$. Эта связывающая группа характеризуется как 4-членная связывающая группа, когда 2 $-(CH_2)$ -группы расположены в соседних атомах углерода фенильного кольца (1,2-замещенный фенил). В еще одном варианте осуществления эта связывающая группа характеризуется как 6-членная связывающая группа, когда 2 $-(CH_2)$ -группы замещены в пара-положениях фенильного кольца (1,4-замещенный фенил). Следует понимать, что любая алкильная, алкенильная или алкинильная группа или группа А, В или С представляет неразветвленную или разветвленную алкильную, алкенильную или алкинильную группу или радикал. Например, связывающая группа $R^{B1}-B-R^{B2}$, где В представляет C_1-C_{10} алкил, может содержать 8-членную

связывающую группу, имеющую разветвленную (C_1 - C_4 алкильную) группу или 2-4 разветвленные (C_1 - C_3 алкильные) группы, например, 4 разветвленные метильные группы (2 разветвленные диметильные группы) или 2 разветвленные метильные группы.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению r равно 1, и R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и B , взятый вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует связывающую группу, где B представляет связь или B представляет -галоген (C_1 - C_{10} алкил) -, необязательно замещенный $-C_1$ - C_{10} алкил-, необязательно замещенный $-C_2$ - C_{10} алкенил-, необязательно замещенный $-C_2$ - C_{10} алкинил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный $-C_1$ - C_4 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил) $-C_1$ - C_4 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_4 алкил-фенил- C_1 - C_4 алкил-, необязательно замещенный $-C_1$ - C_4 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) $-C_1$ - C_4 алкил- или необязательно замещенный $-C_1$ - C_4 алкил- (5-6-членный гетероарил) $-C_1$ - C_4 алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1$ - C_{10} алкила-, необязательно замещенного $-C_2$ - C_{10} алкенила-, необязательно замещенного $-C_2$ - C_{10} алкинила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_4 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил) $-C_1$ - C_4 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_4 алкил-фенил- C_1 - C_4 алкила-, необязательно замещенного $-C_1$ - C_4 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) $-C_1$ - C_4 алкила- или необязательно замещенного $-C_1$ - C_4 алкил- (5-6-членный гетероарил- C_1 - C_4 алкила) - необязательно замещена 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген (C_1 - C_4 алкила), $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^cR^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^cR^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^cR^d$, $-NR^dCOR^c$, $-NR^dSOR^c$, $-NR^dCO_2R^c$ и $-NR^dSO_2R^c$,

и

С₃-С₆циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного С₃-С₆циклоалкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, необязательно замещенного -С₁-С₄алкил- (С₃-С₆циклоалкил)-С₁-С₄алкила-, необязательно замещенного -С₁-С₄алкил-фенил-С₁-С₄алкила-, необязательно замещенного -С₁-С₄алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)-С₁-С₄алкила- или необязательно замещенного -С₁-С₄алкил- (5-6-членный гетероарил)-С₁-С₄алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, амино-, (С₁-С₄алкил)амино-, (С₁-С₄алкил) (С₁-С₄алкил)амино-, С₁-С₄алкила, галоген (С₁-С₄алкила), галоген (С₁-С₄алкокси)-, С₁-С₄алкокси-, гидроксигруппы (С₂-С₄алкокси)- и С₁-С₄алкокси- (С₁-С₄алкокси)-.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению r равно 1, и R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет -СН₂-, и В, взятый вместе с R^{B1} и R^{B2}, образует связывающую группу, где В представляет связь или В представляет -галоген (С₁-С₁₀алкил)-, необязательно замещенный -С₁-С₁₀алкил-, необязательно замещенный -С₂-С₁₀алкенил-, необязательно замещенный -С₂-С₁₀алкинил-, необязательно замещенный -С₁-С₆алкил-О-С₁-С₆алкил-, необязательно замещенный -С₁-С₆алкил-NR^a-С₁-С₆алкил-, необязательно замещенный С₃-С₆циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный -С₁-С₄алкил- (С₃-С₆циклоалкил)-С₁-С₄алкил-, необязательно замещенный -С₁-С₄алкил-фенил-С₁-С₄алкил-, необязательно замещенный -С₁-С₄алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)-С₁-С₄алкил- или необязательно замещенный -С₁-С₄алкил- (5-6-членный гетероарил)-С₁-С₄алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного -С₁-С₁₀алкила-, необязательно замещенного -С₂-С₁₀алкенила-, необязательно замещенного -С₂-С₁₀алкинила-, необязательно замещенного -С₁-С₆алкил-О-С₁-С₆алкила-, необязательно замещенного -С₁-С₆алкил-NR^a-С₁-С₆алкила-, необязательно замещенного

-C₁-C₄алкил- (C₃-C₆циклоалкил) -C₁-C₄алкила-, необязательно
замещенного -C₁-C₄алкил-фенил-C₁-C₄алкила-, необязательно
замещенного -C₁-C₄алкил- (4-6-членный
гетероциклоалкил) -C₁-C₄алкила- или необязательно замещенного
-C₁-C₄алкил- (5-6-членный гетероарил-C₁-C₄алкила) - необязательно
замещена 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбран из
атома галогена, галоген (C₁-C₄алкила), -OH, -O-P(O)(OH)₂, -O-
P(O)(R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^d, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -
SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -
NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, и -NR^dSO₂R^c,

и

C₃-C₆циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная
гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа
указанного необязательно замещенного C₃-C₆циклоалкила,
необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 4-6-
членного гетероциклоалкила, необязательно замещенного 5-6-
членного гетероарила, необязательно замещенного -C₁-C₄алкил- (C₃-
C₆циклоалкил) -C₁-C₄алкила-, необязательно замещенного -C₁-C₄алкил-
фенил-C₁-C₄алкила-, необязательно замещенного -C₁-C₄алкил- (4-6-
членный гетероциклоалкил) -C₁-C₄алкила- или необязательно
замещенного -C₁-C₄алкил- (5-6-членный гетероарил) -C₁-C₄алкила-
необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо
выбран из атома галогена, гидроксигруппы, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂,
амино, (C₁-C₄алкил)амино-, (C₁-C₄алкил)(C₁-C₄алкил)амино-,
C₁-C₄алкила, галоген (C₁-C₄алкила), галоген (C₁-C₄алкокси)-, C₁-
C₄алкокси-, гидроксигруппы (C₂-C₄алкокси)- и C₁-C₄алкокси- (C₁-C₄алкокси)-
.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему
изобретению r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет -
CH₂-, и B, взятый вместе с R^{B1} и R^{B2}, образует 2-6-членную
связывающую группу. В дополнительном варианте осуществления r
равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет -CH₂-, и B,
взятый вместе с R^{B1} и R^{B2}, образует 3-6-членную связывающую
группу. В дополнительном варианте осуществления r равно 1, R^{B1} и
R^{B2} каждый независимо представляет -CH₂-, и B, взятый вместе с R^{B1}
и R^{B2}, образует 4-5-членную связывающую группу.

В одном варианте осуществления В представляет связь.

В еще одном варианте осуществления r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и В представляет замещенный $-C_1-C_{10}$ алкил- или представляет незамещенный $-C_1-C_{10}$ алкил-, $-C_2-C_{10}$ алкенил-, $-C_2-C_{10}$ алкинил-, $-C_1-C_6$ алкил-О- C_1-C_6 алкил- или $-C_1-C_6$ алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкил-, где указанный замещенный $-C_1-C_{10}$ алкил- замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, амин, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) алкил (C_1-C_6) алкиламино-, галоген (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_4) алкокси-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксид (C_2-C_4) алкокси-, C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4) алкокси-, $-NHCO$ (C_1-C_4) алкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, амин, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) алкил (C_1-C_6) алкиламино-, галоген (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_4) алкокси-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксид (C_2-C_4) алкокси- и C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4) алкокси-.

В еще одном варианте осуществления r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и В представляет замещенный $-C_1-C_{10}$ алкил- или представляет незамещенный $-C_1-C_{10}$ алкил-, $-C_2-C_{10}$ алкенил-, $-C_2-C_{10}$ алкинил-, $-C_1-C_6$ алкил-О- C_1-C_6 алкил- или $-C_1-C_6$ алкил- $NR^a-C_1-C_6$ алкил-, где указанный замещенный $-C_1-C_{10}$ алкил- замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амин, (C_1-C_6) алкиламино-, (C_1-C_6) алкил (C_1-C_6) алкиламино-, галоген (C_1-C_6) алкила, галоген (C_1-C_4) алкокси-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксид (C_2-C_4) алкокси-, C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4) алкокси-, $-NHCO$ (C_1-C_4) алкила, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, $-O-$

$P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, $(C_1-C_6\text{алкил})\text{амино-}$, $(C_1-C_6\text{алкил})(C_1-C_6\text{алкил})\text{амино-}$, галоген $(C_1-C_6\text{алкила})$, галоген $(C_1-C_4\text{алкокси-})$, $C_1-C_4\text{алкокси-}$, гидроксид $(C_2-C_4\text{алкокси-})$ и $C_1-C_4\text{алкокси-}(C_1-C_4\text{алкокси-})$.

В еще одном варианте осуществления r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и B представляет замещенный $-C_1-C_{10}\text{алкил-}$ или представляет незамещенный $-C_1-C_{10}\text{алкил-}$, $-C_2-C_{10}\text{алкенил-}$, $-C_2-C_{10}\text{алкинил-}$, $-C_1-C_6\text{алкил-O-C}_1-C_6\text{алкил-}$, или $-C_1-C_6\text{алкил-NR}^a-C_1-C_6\text{алкил-}$, где указанный замещенный $-C_1-C_{10}\text{алкил-}$ замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, амино, $(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, $(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, галоген $(C_1-C_4\text{алкил})$, галоген $(C_1-C_4\text{алкокси-})$ и $C_1-C_4\text{алкокси-}$.

В еще одном варианте осуществления r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и B представляет замещенный $-C_1-C_{10}\text{алкил-}$ или представляет незамещенный $-C_1-C_{10}\text{алкил-}$, $-C_2-C_{10}\text{алкенил-}$, $-C_2-C_{10}\text{алкинил-}$, $-C_1-C_6\text{алкил-O-C}_1-C_6\text{алкил-}$ или $-C_1-C_6\text{алкил-NR}^a-C_1-C_6\text{алкил-}$, где указанный замещенный $-C_1-C_{10}\text{алкил-}$ замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амино, $(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, $(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, галоген $(C_1-C_4\text{алкил})$, галоген $(C_1-C_4\text{алкокси-})$ и $C_1-C_4\text{алкокси-}$.

В еще одном варианте осуществления r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и B представляет замещенный $-C_1-C_8\text{алкил-}$ или представляет незамещенный $-C_1-C_8\text{алкил-}$, $-C_2-C_8\text{алкенил-}$, $-C_2-C_8\text{алкинил-}$, $-C_1-C_4\text{алкил-O-C}_1-C_4\text{алкил-}$ или $-C_1-C_4\text{алкил-NR}^a-C_1-C_4\text{алкил-}$, где указанный замещенный $-C_1-C_8\text{алкил-}$ замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, амино, $(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, $(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, галоген $(C_1-C_4\text{алкил})$, галоген $(C_1-C_4\text{алкокси-})$ и $C_1-C_4\text{алкокси-}$.

В еще одном варианте осуществления r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и B представляет замещенный $-C_1-C_8\text{алкил-}$ или представляет незамещенный $-C_1-C_8\text{алкил-}$, $-C_2-C_8\text{алкенил-}$, $-C_2-C_8\text{алкинил-}$, $-C_1-C_4\text{алкил-O-C}_1-C_4\text{алкил-}$ или $-C_1-C_4\text{алкил-NR}^a-C_1-C_4\text{алкил-}$, где указанный замещенный $-C_1-C_8\text{алкил-}$

замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, $(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, $(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, галоген $(C_1-C_4\text{алкила})$, галоген $(C_1-C_4\text{алкокси})$ - и $C_1-C_4\text{алкокси-}$.

В еще одном варианте осуществления r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и B представляет замещенный $-C_1-C_6\text{алкил-}$ или представляет незамещенный $-C_1-C_6\text{алкил-}$, $-C_2-C_6\text{алкенил-}$, $-C_2-C_6\text{алкинил-}$, $-C_1-C_2\text{алкил-O-C}_1-C_2\text{алкил-}$ или $-C_1-C_2\text{алкил-NR}^a-C_1-C_2\text{алкил-}$, где указанный замещенный $-C_1-C_6\text{алкил-}$ замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, амина, $(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, $(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, галоген $(C_1-C_4\text{алкил})$, галоген $(C_1-C_4\text{алкокси})$ - и $C_1-C_4\text{алкокси-}$.

В еще одном варианте осуществления r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и B представляет замещенный $-C_1-C_6\text{алкил-}$ или представляет замещенный $-C_1-C_6\text{алкил-}$, $-C_2-C_6\text{алкенил-}$, $-C_2-C_6\text{алкинил-}$, $-C_1-C_2\text{алкил-O-C}_1-C_2\text{алкил-}$ или $-C_1-C_2\text{алкил-NR}^a-C_1-C_2\text{алкил-}$, где указанный замещенный $-C_1-C_6\text{алкил-}$ замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, $(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, $(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, галоген $(C_1-C_4\text{алкила})$, галоген $(C_1-C_4\text{алкокси})$ - и $C_1-C_4\text{алкокси-}$.

В еще одном варианте осуществления r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и B представляет замещенный $-C_2-C_4\text{алкил-}$ или представляет незамещенный $-C_2-C_4\text{алкил-}$, $-C_2-C_4\text{алкенил-}$, $-C_2-C_4\text{алкинил-}$, $-C_1\text{алкил-O-C}_1\text{алкил-}$, или $-C_1\text{алкил-NR}^a-C_1\text{алкил-}$, где указанный замещенный $-C_2-C_4\text{алкил-}$ замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, амина, $(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, $(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино-}$, галоген $(C_1-C_4\text{алкила})$, галоген $(C_1-C_4\text{алкокси})$ - и $C_1-C_4\text{алкокси-}$.

В еще одном варианте осуществления r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и B представляет замещенный $-C_2-C_4\text{алкил-}$ или представляет незамещенный $-C_2-C_4\text{алкил-}$, $-C_2-C_4\text{алкенил-}$, $-C_2-C_4\text{алкинил-}$, $-C_1\text{алкил-O-C}_1\text{алкил-}$ или $-C_1\text{алкил-NR}^a-C_1\text{алкил-}$, где указанный замещенный $-C_2-C_4\text{алкил-}$ замещен 1-2

заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, $(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино}-$, $(C_1-C_4\text{алкил})(C_1-C_4\text{алкил})\text{амино}-$, галоген $(C_1-C_4\text{алкила})$, галоген $(C_1-C_4\text{алкокси})-$ и $C_1-C_4\text{алкокси}-$.

В выбранных вариантах осуществления r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и B представляет $-CH=CH-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CH(OH)-$ или $-CH_2N(CH_3)CH_2-$. В данных вариантах осуществления r равно 1, B , взятый вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует $-CH_2CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(OH)CH(OH)CH_2-$ или $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2-$. В данных вариантах осуществления r равно 1, B , взятый вместе с R^{B1} и R^{B2} , образует $-CH_2CH=CHCH_2-$.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению s равно 1, и R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и C , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует связывающую группу, где C представляет $-галоген(C_1-C_{12}\text{алкил})-$, необязательно замещенный $-C_1-C_{12}\text{алкил}-$, необязательно замещенный $-C_2-C_{12}\text{алкенил}-$, необязательно замещенный $-C_2-C_{12}\text{алкинил}-$, необязательно замещенный $-C_1-C_6\text{алкил}-O-C_1-C_6\text{алкил}-$, необязательно замещенный $-C_1-C_6\text{алкил}-NR^a-C_1-C_6\text{алкил}-$, необязательно замещенный $-C_1-C_6\text{алкил}-$ $(C_3-C_6\text{циклоалкил})-C_1-C_6\text{алкил}-$, необязательно замещенный $-C_1-C_6\text{алкил}-\text{фенил}-C_1-C_6\text{алкил}-$, необязательно замещенный $-C_1-C_6\text{алкил}-$ $(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})-C_1-C_6\text{алкил}-$ или необязательно замещенный $-C_1-C_6\text{алкил}-$ $(5-6\text{-членный гетероарил})-C_1-C_6\text{алкил}-$,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1-C_{12}\text{алкила}-$, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}\text{алкенила}-$, необязательно замещенного $-C_2-C_{12}\text{алкинила}-$, необязательно замещенного $-C_1-C_6\text{алкил}-O-C_1-C_6\text{алкила}-$, необязательно замещенного $-C_1-C_6\text{алкил}-NR^a-C_1-C_6\text{алкила}-$, необязательно замещенного $-C_1-C_6\text{алкил}-$ $(C_3-C_6\text{циклоалкил})-C_1-C_6\text{алкила}-$, необязательно замещенного $-C_1-C_6\text{алкил}-\text{фенил}-C_1-C_6\text{алкила}-$, необязательно замещенного $-C_1-C_6\text{алкил}-$ $(4-6\text{-членный гетероциклоалкил})-C_1-C_6\text{алкила}-$ или необязательно замещенного $-C_1-C_6\text{алкил}-$ $(5-6\text{-членный гетероарил})-C_1-C_6\text{алкила}-$ необязательно замещена 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген $(C_1-C_4\text{алкила})$, $-OH$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^cR^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-$

CO_2R^c , $-\text{SOR}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^c\text{R}^d$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OCONH}_2$,
 $-\text{OCONR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^d\text{COR}^c$, $-\text{NR}^d\text{SOR}^c$, $-\text{NR}^d\text{CO}_2\text{R}^c$ и $-\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^c$,

и

C_3 - C_6 циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил-фенил- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкила- или необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_6 алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид-, амино-, (C_1 - C_4 алкил)амино-, (C_1 - C_4 алкил) (C_1 - C_4 алкил)амино-, C_1 - C_4 алкила, галоген (C_1 - C_4 алкила), галоген (C_1 - C_4 алкокси)-, C_1 - C_4 алкокси-, гидроксид (C_2 - C_4 алкокси)- и C_1 - C_4 алкокси- (C_1 - C_4 алкокси)-.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению s равно 1, и $\text{R}^{\text{C}1}$ и $\text{R}^{\text{C}2}$ каждый независимо представляет $-\text{CH}_2-$, и C , взятый вместе с $\text{R}^{\text{C}1}$ и $\text{R}^{\text{C}2}$, образует связывающую группу, где C представляет $-\text{галоген}(\text{C}_1$ - C_{12} алкил)-, необязательно замещенный $-\text{C}_1$ - C_{12} алкил-, необязательно замещенный $-\text{C}_2$ - C_{12} алкенил-, необязательно замещенный $-\text{C}_2$ - C_{12} алкинил-, необязательно замещенный $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-\text{C}_1$ - C_6 алкил-фенил- C_1 - C_6 алкил-, необязательно замещенный $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкил- или необязательно замещенный $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- (5-6-членный гетероарил)- C_1 - C_6 алкил-,

где алкильная группа указанного необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_{12} алкила-, необязательно замещенного $-\text{C}_2$ - C_{12} алкенила-, необязательно замещенного $-\text{C}_2$ - C_{12} алкинила-, необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- O - C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- NR^a - C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- (C_3 - C_6 циклоалкил)- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил-фенил- C_1 - C_6 алкила-, необязательно замещенного $-\text{C}_1$ - C_6 алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил)- C_1 - C_6 алкила

- или необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (5-6-членный гетероарил) $-C_1-C_6$ алкила- необязательно замещена 1 или 2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, галоген (C_1-C_4 алкила), $-OH$, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-OR^c$, $-NH_2$, $-NR^c R^d$, $-OCOR^c$, $-CO_2H$, $-CO_2R^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-CONH_2$, $-CONR^c R^d$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NR^c R^d$, $-OCONH_2$, $-OCONR^c R^d$, $-NR^d COR^c$, $-NR^d SOR^c$, $-NR^d CO_2R^c$ и $-NR^d SO_2R^c$,

и

C_3-C_6 циклоалкильная, фенильная, 4-6-членная гетероциклоалкильная или 5-6-членная гетероарильная группа указанного необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (C_3-C_6 циклоалкил) $-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил-фенил- $-C_1-C_6$ алкила-, необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (4-6-членный гетероциклоалкил) $-C_1-C_6$ алкила- или необязательно замещенного $-C_1-C_6$ алкил- (5-6-членный гетероарил) $-C_1-C_6$ алкила- необязательно замещена 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, (C_1-C_4 алкил) амина-, (C_1-C_4 алкил) (C_1-C_4 алкил) амина-, C_1-C_4 алкил, галоген (C_1-C_4 алкила), галоген (C_1-C_4 алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидроксигруппы (C_2-C_4 алкокси)-, $-(C_2-C_4$ алкокси) $-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4$ алкокси) $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ и C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4 алкокси)-.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению s равно 1, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и C , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует 4-8-членную связывающую группу. В дополнительном варианте осуществления s равно 1, и C , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует 4-6-членную связывающую группу. В дополнительном варианте осуществления s равно 1, и C , взятый вместе с R^{C1} и R^{C2} , образует 5-членную связывающую группу.

В еще одном варианте осуществления s равно 1, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет $-CH_2-$, и C представляет замещенный $-C_2-C_{10}$ алкил- или представляет незамещенный $-C_2-C_{10}$ алкил-, $-C_2-C_{10}$ алкенил-, $-C_2-C_{10}$ алкинил-, $-C_1-C_4$ алкил- $O-C_1-C_4$ алкил-, или $-C_1-C_4$ алкил- $NR^a-C_1-C_4$ алкил-, где указанный замещенный $-C_2-C_{10}$ алкил- замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, амина, (C_1-C_4 алкил) амина-,

(C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино-, галоген (C₁-C₄алкил), галоген (C₁-C₄алкокси) - и C₁-C₄алкокси-.

В еще одном варианте осуществления s равно 1, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет -CH₂-, и C представляет замещенный -C₂-C₁₀алкил- или представляет незамещенный -C₂-C₁₀алкил-, -C₂-C₁₀алкенил-, -C₂-C₁₀алкинил-, -C₁-C₄алкил-O-C₁-C₄алкил- или -C₁-C₄алкил-NR^a-C₁-C₄алкил-, где указанный замещенный -C₂-C₁₀алкил- замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино-, (C₁-C₄алкил) амино-, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино-, галоген (C₁-C₄алкила), галоген (C₁-C₄алкокси) - и C₁-C₄алкокси-.

В еще одном варианте осуществления s равно 1, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет -CH₂-, и C представляет замещенный -C₂-C₈алкил- или представляет незамещенный -C₂-C₈алкил-, -C₂-C₈алкенил-, -C₂-C₈алкинил-, -C₁-C₂алкил-O-C₁-C₂алкил- или -C₁-C₂алкил-NR^a-C₁-C₂алкил-, где указанный замещенный -C₂-C₈алкил- замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, амино-, (C₁-C₄алкил) амино-, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино-, галоген (C₁-C₄алкила), галоген (C₁-C₄алкокси) - и C₁-C₄алкокси-.

В еще одном варианте осуществления s равно 1, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет -CH₂-, и C представляет замещенный -C₂-C₈алкил- или представляет незамещенный -C₂-C₈алкил-, -C₂-C₈алкенил-, -C₂-C₈алкинил-, -C₁-C₂алкил-O-C₁-C₂алкил- или -C₁-C₂алкил-NR^a-C₁-C₂алкил-, где указанный замещенный -C₂-C₈алкил- замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино-, (C₁-C₄алкил) амино-, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино-, галоген (C₁-C₄алкила), галоген (C₁-C₄алкокси) - и C₁-C₄алкокси-.

В еще одном варианте осуществления s равно 1, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет -CH₂-, и C представляет замещенный -C₂-C₆алкил- или представляет незамещенный -C₂-C₆алкил-, -C₂-C₆алкенил-, -C₂-C₆алкинил-, -C₁-C₂алкил-O-C₁-C₂алкил- или -C₁-C₂алкил-NR^a-C₁-C₂алкил-, где указанный замещенный -C₂-C₆алкил- замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, амино-, (C₁-C₄алкил) амино-,

(C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино-, галоген (C₁-C₄алкила), галоген (C₁-C₄алкокси) - и C₁-C₄алкокси-.

В еще одном варианте осуществления s равно 1, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет -CH₂-, и С представляет замещенный -C₂-C₆алкил- или представляет незамещенный -C₂-C₆алкил-, -C₂-C₆алкенил-, -C₂-C₆алкинил-, -C₁-C₂алкил-O-C₁-C₂алкил -, или -C₁-C₂алкил-NR^a-C₁-C₂алкил-, где указанный замещенный -C₂-C₆алкил- замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксигруппы, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, амино-, (C₁-C₄алкил) амино-, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино-, галоген (C₁-C₄алкила), галоген (C₁-C₄алкокси) - и C₁-C₄алкокси-.

В еще одном варианте осуществления s равно 1, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет -CH₂-, и С представляет -C₂-C₄алкил-, -C₂-C₄алкенил- или -C₂-C₄алкинил-.

В выбранных вариантах осуществления s равно 1, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет -CH₂-, и С представляет -CH₂CH₂CH₂-, где С, взятый вместе с R^{C1} и R^{C2}, образует -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению R⁴ и R⁶ каждый независимо выбран из H, атома галогена, галоген (C₁-C₆алкила), галоген (C₁-C₆алкокси) -, гидроксигруппы, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO₂R^c, -N(R^d)COR^c, -N(R^d)SO₂R^c, -N(R^g)SO₂(C₁-C₂алкил)-N(R^h)(R^f), -N(R^g)CO(C₁-C₂алкил)-N(R^h)(R^f), необязательно замещенного (C₁-C₆алкила), необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)окси-, необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)амино- и необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)(C₁-C₄алкил)амино-,

где (C₁-C₆алкил) указанного необязательно замещенного (C₁-C₆алкила), необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)окси-, необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)амино- и необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)(C₁-C₄алкил)амино- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из -OH, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, -OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dСИЛИ^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, где

указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, амино-, (C₁-C₄алкил) амино-, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино-, C₁-C₄алкила, галоген (C₁-C₄алкила), гидроксид (C₁-C₄алкила) -, галоген (C₁-C₄алкокси) -, C₁-C₄алкокси-, гидроксид (C₂-C₄алкокси) -, C₁-C₄алкокси- (C₁-C₄алкокси) -, -COR^d, -CON (R^d) (R^f) и -CO₂R^d.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению R⁴ и R⁶ каждый независимо выбран из H, атома галогена, галоген (C₁-C₆алкила), галоген (C₁-C₆алкокси) -, гидроксид, -O-P (O) (OH)₂, -O-P (O) (R^IR^{II})₂, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -COR^c, -CO₂R^c, -N (R^d) COR^c, -N (R^d) SO₂R^c, -N (R^g) SO₂ (C₁-C₂алкил) -N (R^h) (R^f), -N (R^g) CO (C₁-C₂алкил) -N (R^h) (R^f), необязательно замещенного (C₁-C₆алкила), необязательно замещенного (C₁-C₆алкил) оксид-, необязательно замещенного (C₁-C₆алкил) амино- и необязательно замещенного (C₁-C₆алкил) (C₁-C₄алкил) амино-,

где (C₁-C₆алкил) указанного необязательно замещенного (C₁-C₆алкила), необязательно замещенного (C₁-C₆алкил) оксид-, необязательно замещенного (C₁-C₆алкил) амино- и необязательно замещенного (C₁-C₆алкил) (C₁-C₄алкил) амино- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из -OH, -O-P (O) (OH)₂, -O-P (O) (R^IR^{II})₂, -OR^c, -NH₂, -NR^cR^c, -NR^cR^d, -CO₂H, -CO₂R^c, OCOR^c, -CO₂H, -CO₂R^c, -SOR^c, -SO₂R^c, -CONH₂, -CONR^cR^d, -SO₂NH₂, -SO₂NR^cR^d, -OCONH₂, -OCONR^cR^d, -NR^dCOR^c, -NR^dSOR^c, -NR^dCO₂R^c, -NR^dSO₂R^c, необязательно замещенного фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, где указанный необязательно замещенный фенил, 5-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, амино-, (C₁-C₄алкил) амино-, (C₁-C₄алкил) (C₁-C₄алкил) амино-, C₁-C₄алкила, галоген (C₁-C₄алкила), гидроксид (C₁-C₄алкил) -, -(C₁-C₄алкил) -O-P (O) (OH)₂, -(C₁-C₄алкил) -O-P (O) (R^IR^{II})₂, галоген (C₁-C₄алкокси) -, C₁-C₄алкокси-, гидроксид (C₂-C₄алкокси) -, -(C₂-C₄алкокси) -O-P (O) (OH)₂, -(C₂-C₄алкокси) -O-P (O) (R^IR^{II})₂, C₁-C₄алкокси- (C₁-C₄алкокси) -, -COR^d,

$-\text{CON}(\text{R}^d)(\text{R}^f)$ и $-\text{CO}_2\text{R}^d$.

В одном варианте осуществления R^4 и R^6 каждый представляет Н.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению, R^{14} представляет необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил, где указанный необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил необязательно замещен заместителем, выбранным из $-\text{OR}^c$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-\text{CONR}^c\text{R}^d$, $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ и $-\text{OCONR}^c\text{R}^d$.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению R^{16} представляет Н, атом галогена или C_1 - C_4 алкил.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению R^{15} и R^{17} каждый независимо представляет Н, циклопропил или C_1 - C_4 алкил.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению R^{14} , R^{15} , R^{16} , и R^{17} каждый независимо представляет Н или C_1 - C_4 алкил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^{16} представляет Н.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения R^{14} , R^{15} и R^{17} каждый независимо представляет C_1 - C_4 алкил.

В еще одном варианте осуществления R^{14} , R^{15} и R^{17} каждый независимо представляет C_1 - C_3 алкил, в частности, метил или этил. В выбранном варианте осуществления R^{14} представляет этил.

В еще одном варианте осуществления R^{15} и R^{17} каждый представляет метил.

В одном варианте осуществления соединений по настоящему изобретению R^a представляет Н, $-\text{R}^c$, $-\text{COR}^c$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-\text{SOR}^c$, $-\text{SO}_2\text{R}^c$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^c\text{R}^d$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ или $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$.

В еще одном варианте осуществления R^a представляет Н, C_1 - C_4 алкил, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})-\text{OH}$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})-\text{O}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})-\text{NH}_2$, $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})-\text{NH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$ или $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})-\text{N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})(\text{C}_1\text{-}\text{C}_4\text{алкил})$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P), где:

$$q+r+s=1 \text{ или } 2;$$

q равно 0, и $\text{R}^{\text{A}1}$ и $\text{R}^{\text{A}2}$ независимо выбраны из Н, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

и $-\text{OCH}_3$; или

q равно 1, R^{A1} и R^{A2} каждый представляет $-\text{O}-$, и A представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

r равно 0, и R^{B1} и R^{B2} каждый представляет H ; или

r равно 1, R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-\text{CH}_2-$, и B представляет $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})-$ или $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$;

s равно 0, R^{C1} представляет метил, и R^{C2} представляет этил; или

s равно 1, R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет $-\text{CH}_2-$, и C представляет $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

R^3 и R^5 каждый представляет $-\text{CONH}_2$;

R^4 и R^6 каждый представляет H ;

R^{14} представляет этил;

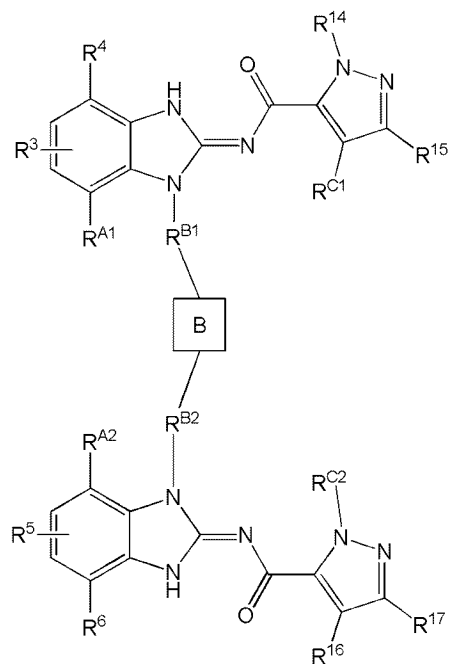
R^{15} представляет метил;

R^{16} представляет H ;

R^{17} представляет метил;

или его соли, в частности, фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение по изобретению имеет формулу (I-N-B')



где:

R^3 и R^5 каждый независимо представляет $-\text{CON}(\text{R}^d)(\text{R}^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет $-\text{CON}(\text{R}^d)(\text{R}^f)$, и другой из R^3 и R^5

представляет H, COOH или $-\text{CO}_2(\text{R}^c)$;

R^c представляет C_1 - C_4 алкил;

$\text{R}^{\text{B}1}$ и $\text{R}^{\text{B}2}$ каждый независимо представляет $-\text{CH}_2-$;

V представляет -галоген (C_1 - C_5 алкил), незамещенный $-\text{C}_1$ - C_5 алкил или незамещенный $-\text{C}_2$ - C_5 алкенил-;

$\text{R}^{\text{A}2}$ и $\text{R}^{\text{A}1}$ каждый независимо представляет H, атом галогена, гидроксил, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}^{\text{R}^{\text{II}}}})_2$, необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил) или необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил)окси-,

где C_1 - C_6 алкил указанного необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкила) или необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}^{\text{R}^{\text{II}}}})_2$, C_1 - C_4 алкоксила, $-\text{N}(\text{R}^e)(\text{R}^f)$, $-\text{CO}_2(\text{R}^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила; где указанный необязательно замещенный фенил, или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидрокси, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}^{\text{R}^{\text{II}}}})_2$, амина, (C_1 - C_6 алкил)амино-, (C_1 - C_6 алкил) (C_1 - C_6 алкил)амино-, галоген (C_1 - C_6 алкила), гидроксид (C_1 - C_4 алкила)-, $-(\text{C}_1$ - C_4 алкил)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{C}_1$ - C_4 алкил)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}^{\text{R}^{\text{II}}}})_2$, галоген (C_1 - C_4 алкокси)-, C_1 - C_4 алкокси-, гидроксид (C_2 - C_4 алкокси)-, $-(\text{C}_2$ - C_4 алкокси)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{C}_2$ - C_4 алкокси)- $\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{I}^{\text{R}^{\text{II}}}})_2$, $-(\text{C}_1$ - C_6 алкил)- NH_2 , $-\text{C}_1$ - C_4 алкил- (C_1 - C_4 алкокси) и C_1 - C_4 алкокси- (C_1 - C_4 алкокси)-;

R^d каждый независимо представляет H или C_1 - C_4 алкил;

R^e выбран из H, (C_1 - C_4 алкила), $-\text{CO}(\text{C}_1$ - C_4 алкила), $-\text{OCO}(\text{C}_1$ - C_4 алкила), $-(\text{C}_1$ - C_4 алкил)- NH_2 , $-(\text{C}_1$ - C_4 алкил)- C_1 - C_4 алкокси или $-\text{CO}_2(\text{C}_1$ - C_4 алкила),

в каждом случае R^f представляет H или (C_1 - C_4 алкил);

R^4 и R^6 представляют H;

R^{14} представляет C_1 - C_4 алкил;

$\text{R}^{\text{C}1}$ представляет H или C_1 - C_4 алкил;

$\text{R}^{\text{C}2}$ представляет C_1 - C_4 алкил;

R^{15} представляет H или C_1 - C_4 алкил;

R^{16} представляет H или C_1 - C_4 алкил;

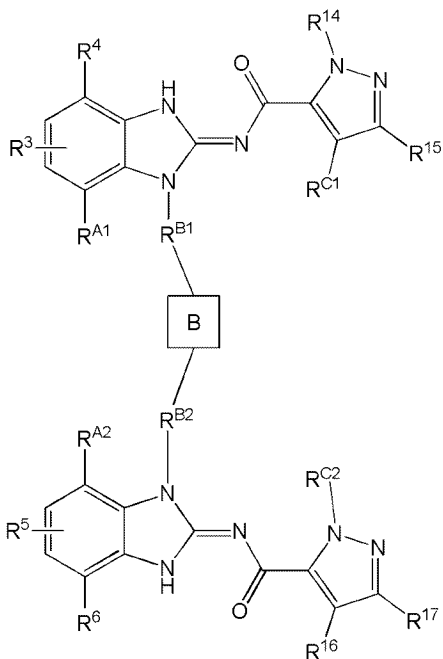
R^{17} представляет H или C_1 - C_4 алкил; и

в каждом случае R^I и R^{II} независимо представляют (C_1 - C_6 алкил)окси-,

или его таутомер,

или его соль, в частности, фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению имеет формулу (I-P-B')



где:

R^3 и R^5 каждый независимо представляет $-CON(R^d)(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет $-CON(R^d)(R^f)$, и другой из R^3 и R^5 представляет H, COOH или $-CO_2(R^c)$;

R^c представляет C_1 - C_4 алкил;

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

B представляет -галоген (C_1 - C_5 алкил), незамещенный $-C_1$ - C_5 алкил или незамещенный $-C_2$ - C_5 алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, атом галогена, гидроксил, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил) или необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил)окси-,

где C_1 - C_6 алкил указанного необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкила) или необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_1 - C_4 алкоксила, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-6-членного

гетероциклоалкила; где указанный необязательно замещенный фенил, или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидроксид, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, амина, (C₁-C₆алкил) амина-, (C₁-C₆алкил) (C₁-C₆алкил) амина-, галоген (C₁-C₆алкил), гидроксид (C₁-C₄алкил)-, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген (C₁-C₄алкокси)-, C₁-C₄алкокси-, гидроксид (C₂-C₄алкокси)-, $-(C_2-C_4\text{алкокси})-O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4\text{алкокси})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-NH_2$ и (C₁-C₄алкокси)-(C₁-C₄алкокси)-;

R^d каждый независимо представляет H или C₁-C₄алкил;

R^e выбран из H, (C₁-C₄алкила), $-CO(C_1-C_4\text{алкила})$, $-OCO(C_1-C_4\text{алкила})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-NH_2$, $-(C_1-C_4\text{алкил})C_1-C_4\text{алкокси}$ или $-CO_2(C_1-C_4\text{алкила})$,

в каждом случае R^f представляет H или (C₁-C₄алкил);

R⁴ и R⁶ представляют H;

R¹⁴ представляет C₁-C₄алкил;

R^{C1} представляет H или C₁-C₄алкил;

R^{C2} представляет C₁-C₄алкил;

R¹⁵ представляет H или C₁-C₄алкил;

R¹⁶ представляет H или C₁-C₄алкил;

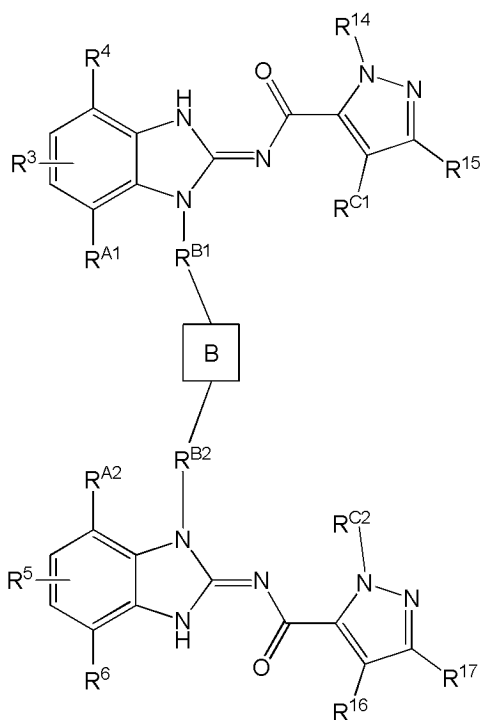
R¹⁷ представляет H или C₁-C₄алкил; и

в каждом случае R^I и R^{II} независимо представляют (C₁-C₆алкил) окси-,

или его таутомер,

или его соль, в частности, фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение по изобретению имеет формулу (I-V')



где:

R^3 и R^5 каждый независимо представляет $-\text{CON}(R^d)(R^f)$, или один из R^3 и R^5 представляет $-\text{CON}(R^d)(R^f)$, и другой из R^3 и R^5 представляет H или $-\text{CO}_2(R^c)$;

R^c представляет C_1 - C_4 алкил;

R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет $-\text{CH}_2-$;

B представляет -галоген (C_1 - C_5 алкил), незамещенный $-\text{C}_1$ - C_5 алкил или незамещенный $-\text{C}_2$ - C_5 алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, атом галогена, гидроксил, необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил) или необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил)окси-,

где C_1 - C_6 алкил указанного необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкила) или необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, C_1 - C_4 алкоксила, $-\text{N}(R^e)(R^f)$, $-\text{CO}_2(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила; где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидрокси, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(R^{\text{I}R^{\text{II}}})_2$, амина, (C_1 - C_6 алкил) амина-,

(C₁-C₆алкил) (C₁-C₆алкил) амино-, галоген (C₁-C₆алкила), гидроксид (C₁-C₄алкила)-, галоген (C₁-C₄алкокси)-, C₁-C₄алкокси-, гидроксид (C₂-C₄алкокси)- и C₁-C₄алкокси- (C₁-C₄алкокси)-;

R^d каждый независимо представляет H или C₁-C₄алкил;

R^e выбран из H, (C₁-C₄алкила), -CO (C₁-C₄алкила), -OCO (C₁-C₄алкила) или -CO₂ (C₁-C₄алкила);

R^f каждый представляет H или (C₁-C₄алкил);

R⁴ и R⁶ представляют H;

R¹⁴ представляет C₁-C₄алкил;

R^{C1} представляет H или C₁-C₄алкил;

R^{C2} представляет C₁-C₄алкил;

R¹⁵ представляет H или C₁-C₄алкил;

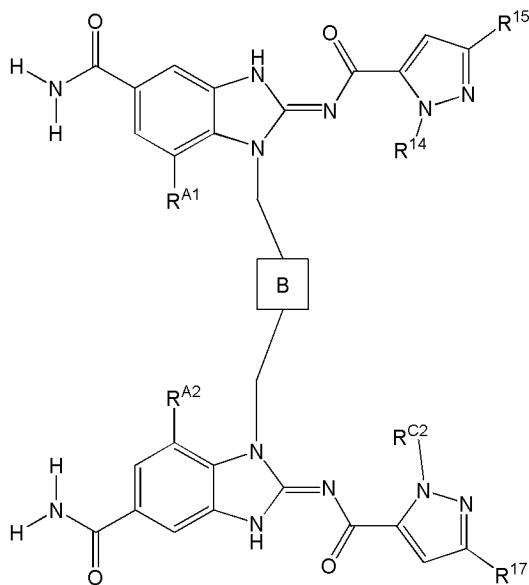
R¹⁶ представляет H или C₁-C₄алкил;

R¹⁷ представляет H или C₁-C₄алкил; и

в каждом случае R^I и R^{II} каждый независимо представляет (C₁-C₆алкил) окси-,

или его таутомер, или пролекарство.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению имеет формулу (I-N-b'),



Формула (I-N-b')

где:

B представляет -галоген (C₁-C₅алкил), незамещенный -C₁-C₅алкил или незамещенный -C₂-C₅алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, атом галогена,

гидроксил, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил) или необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил)окси-,

где C_1-C_6 алкил указанного необязательно замещенного (C_1-C_6 алкила) или необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, C_1-C_4 алкоксила, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила, и где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, (C_1-C_6 алкил)амино-, (C_1-C_6 алкил) (C_1-C_6 алкил)амино-, галоген (C_1-C_6 алкила), гидрокси- (C_1-C_4 алкила)-, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген (C_1-C_4 алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидрокси- (C_2-C_4 алкокси)-, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-(C_1-C_6$ алкил)- NH_2 , $-C_1-C_4$ алкил- (C_1-C_4 алкокси) и C_1-C_4 алкокси- (C_1-C_4 алкокси)-;

R^e выбран из H, (C_1-C_4 алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-(C_1-C_4$ алкил)- NH_2 , $-(C_1-C_4$ алкил) C_1-C_4 алкокси или $-CO_2(C_1-C_4$ алкила),

каждый R^f представляет H или (C_1-C_4 алкил);

R^{14} представляет C_1-C_4 алкил;

R^{C2} представляет C_1-C_4 алкил;

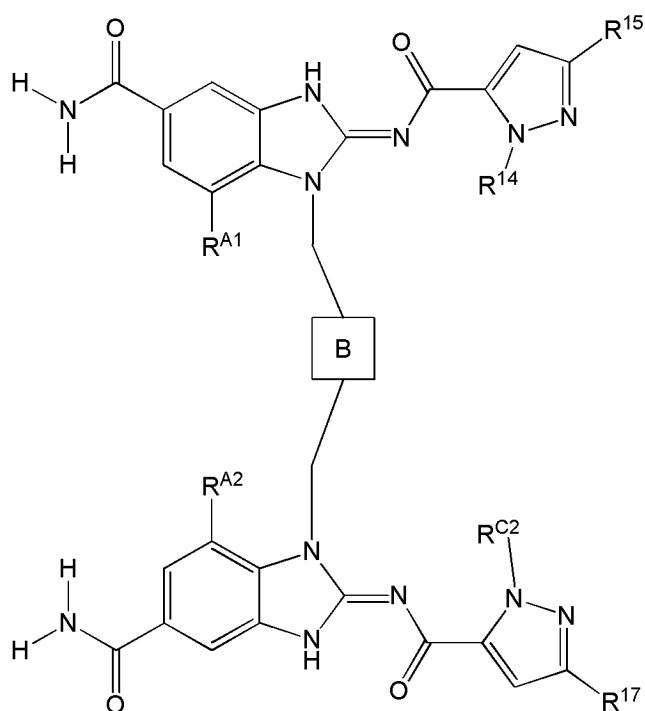
R^{15} представляет C_1-C_4 алкил; и

R^{17} представляет C_1-C_4 алкил;

в каждом случае R^I и R^{II} независимо представляют (C_1-C_6 алкил)окси-,

или его таутомер, или соль, или пролекарство.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению имеет формулу (I-P-b'),



Формула (I-P-b')

где:

В представляет -галоген (C_1 - C_5 алкил), незамещенный - C_1 - C_5 алкил или незамещенный - C_2 - C_5 алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, атом галогена, гидроксил, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^{IR^{II}})_2$, необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил) или необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил)окси-,

где C_1 - C_6 алкил указанного необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкила) или необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, C_1 - C_4 алкоксила, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила, и где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^{IR^{II}})_2$, амина, (C_1 - C_6 алкил) амина-, (C_1 - C_6 алкил) (C_1 - C_6 алкил) амина-, галоген (C_1 - C_6 алкила), гидроксид (C_1 - C_4 алкила)-, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(R^{IR^{II}})_2$, галоген (C_1 - C_4 алкокси)-, C_1 - C_4 алкокси-, гидроксид (C_2 - C_4 алкокси)-, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-$

$P(O)(R^I R^{II})_2$, $-(C_1-C_6\text{алкил})-NH_2$, и $C_1-C_4\text{алкокси}-(C_1-C_4\text{алкокси})-$;

R^e выбран из H , $(C_1-C_4\text{алкила})$, $-CO(C_1-C_4\text{алкила})$, $-OCO(C_1-C_4\text{алкила})$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-NH_2$, $-(C_1-C_4\text{алкил})-(C_1-C_4\text{алкокси})$ или $-CO_2(C_1-C_4\text{алкила})$,

R^f каждый представляет H или $(C_1-C_4\text{алкил})$;

R^{14} представляет $C_1-C_4\text{алкил}$;

R^{C2} представляет $C_1-C_4\text{алкил}$;

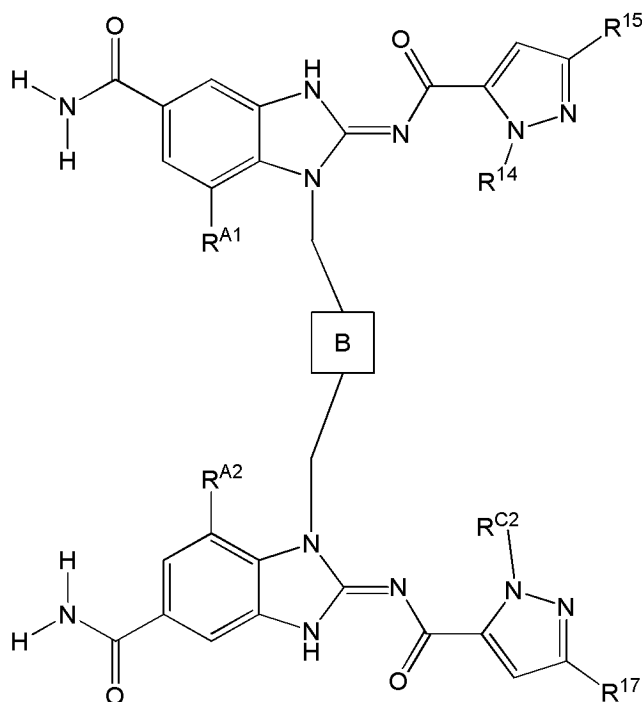
R^{15} представляет $C_1-C_4\text{алкил}$; и

R^{17} представляет $C_1-C_4\text{алкил}$;

в каждом случае R^I и R^{II} независимо представляют $(C_1-C_6\text{алкил})\text{окси}-$,

или его таутомер, или соль, или пролекарство.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению имеет формулу (I-b'),



где:

B представляет $-\text{галоген}(C_1-C_5\text{алкил})$, незамещенный $-C_1-C_5\text{алкил}$ или незамещенный $-C_2-C_5\text{алкенил}-$;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H , атом галогена, необязательно замещенный $(C_1-C_6\text{алкил})$ или необязательно замещенный $(C_1-C_6\text{алкил})\text{окси}-$,

где $C_1-C_6\text{алкил}$ указанного необязательно замещенного $(C_1-C_6\text{алкила})$ или необязательно замещенного $(C_1-C_6\text{алкил})\text{окси}-$

необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, C_1-C_4 алкоксила, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила, и где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидрокси, amino-, $(C_1-C_6$ алкил) amino-, $(C_1-C_6$ алкил) $(C_1-C_6$ алкил) amino-, галоген $(C_1-C_6$ алкила), гидрокси- $(C_1-C_4$ алкила)-, галоген $(C_1-C_4$ алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидрокси $(C_2-C_4$ алкокси)- и C_1-C_4 алкокси- $(C_1-C_4$ алкокси)-;

R^e представляет H , $(C_1-C_4$ алкил), $-CO(C_1-C_4$ алкил), $-OCO(C_1-C_4$ алкил) или $-CO_2(C_1-C_4$ алкил),

в каждом случае R^f представляет H или $(C_1-C_4$ алкил);

R^{14} представляет C_1-C_4 алкил;

R^{C2} представляет C_1-C_4 алкил;

R^{15} представляет C_1-C_4 алкил; и

R^{17} представляет C_1-C_4 алкил;

в каждом случае R^I и R^{II} независимо представляют $(C_1-C_6$ алкил)окси-,

или его таутомер, соль, или пролекарство.

В одном варианте осуществления соединение имеет формулу $(I-N-B')$, $(I-P-B')$, $(I-N-b')$ или $(I-P-b')$, где R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H , атом галогена, необязательно замещенный $(C_1-C_6$ алкил) или необязательно замещенный $(C_1-C_6$ алкил)окси-, и C_1-C_6 алкил указанного необязательно замещенного $(C_1-C_6$ алкила), необязательно замещенного $(C_1-C_6$ алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, C_1-C_4 алкоксила, фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего, по меньшей мере, один азот или кислород в качестве члена кольца, каждый R^e независимо выбран из H , $(C_1-C_4$ алкила), $-(C_1-C_4$ алкил)- NH_2 или $-(C_1-C_4$ алкил) C_1-C_4 алкокси, и каждый R^f независимо представляет H или $(C_1-C_4$ алкил).

В одном варианте осуществления соединение имеет формулу $(I-$

$N-B'$), $(I-P-B')$, $(I-B')$, $(I-N-b')$, $(I-P-b')$ или $(I-b')$, где R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, атом галогена, необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил) или необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил)окси-, и C_1-C_6 алкил указанного необязательно замещенного (C_1-C_6 алкила), необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, $-N(R^e)(R^f)$, C_1-C_4 алкоксила, фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего, по меньшей мере, один азот или кислород в качестве члена кольца, и R^e и R^f каждый независимо представляет H или (C_1-C_4 алкил).

В одном варианте осуществления соединение имеет формулу $(I-N-B')$, $(I-P-B')$, $(I-N-b')$ или $(I-P-b')$, где, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} независимо представляет H, атом галогена, необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил) или необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил)окси-, и C_1-C_6 алкил необязательно замещенного (C_1-C_6 алкила), необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из $-N(R^e)(R^f)$, тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила и морфолинила, R^e каждый независимо выбран из H, (C_1-C_4 алкила), $-(C_1-C_4$ алкил)- NH_2 или $-(C_1-C_4$ алкил) C_1-C_4 алкокси, и каждый R^f независимо представляет H или (C_1-C_4 алкил).

В одном варианте осуществления соединение имеет формулу $(I-N-B')$, $(I-P-B')$, $(I-B')$, $(I-N-b')$, $(I-P-b')$ или $(I-b')$, где, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} каждый независимо представляет H, атом галогена, необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил) или необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил)окси-, и C_1-C_6 алкил указанного необязательно замещенного (C_1-C_6 алкила), необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из $-N(R^e)(R^f)$, тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила или морфолинила, и R^e и R^f каждый независимо представляет H или (C_1-C_6 алкил).

В одном варианте осуществления соединение имеет формулу $(I-N-B')$, $(I-P-B')$, $(I-B')$, $(I-N-b')$, $(I-P-b')$ или $(I-b')$, где:

B представляет незамещенный $-C_1-C_5$ алкил или незамещенный -

C_2-C_5 алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, атом галогена, необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил) или необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил) окси-,

где C_1-C_6 алкил указанного необязательно замещенного (C_1-C_6 алкила) или необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил) окси- необязательно замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, C_1-C_4 алкоксила, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, незамещенного фенила и незамещенного 5-6-членного гетероциклоалкила,

R^e представляет H, (C_1-C_4 алкил), $-CO(C_1-C_4$ алкил), $-OCO(C_1-C_4$ алкил) или $-CO_2(C_1-C_4$ алкил),

в каждом случае R^f представляет H или (C_1-C_4 алкил);

R^{14} представляет C_1-C_4 алкил;

R^{C2} представляет C_1-C_4 алкил;

R^{15} представляет C_1-C_4 алкил; и

R^{17} представляет C_1-C_4 алкил;

в каждом случае R^I и R^{II} независимо представляют (C_1-C_6 алкил) окси-,

или его таутомер,

или соль,

или пролекарство.

В одном варианте осуществления соединение имеет формулу (I-b'), где:

В представляет незамещенный $-C_2-C_5$ алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил) или необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил) окси-,

где C_1-C_6 алкил указанного необязательно замещенного (C_1-C_6 алкила) или необязательно замещенного (C_1-C_6 алкил) окси- необязательно замещен 1-2 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, C_1-C_4 алкоксила, незамещенного 5-6-членного гетероциклоалкила,

R^{14} представляет C_1-C_4 алкил;

R^{C2} представляет C_1-C_4 алкил;

R^{15} представляет C_1 - C_4 алкил; и

R^{17} представляет C_1 - C_4 алкил;

или его таутомер,

или соль,

или пролекарство.

В одном варианте осуществления соединения имеет формулу (I-b'), где:

B представляет незамещенный этенил;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H или необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил)окси-,

где C_1 - C_6 алкил указанного необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкил)окси- необязательно замещен одним заместителем, выбранным из гидроксила или незамещенного морфолинила;

R^{14} представляет метил или этил;

R^{C2} представляет метил или этил;

R^{15} представляет метил или этил; и

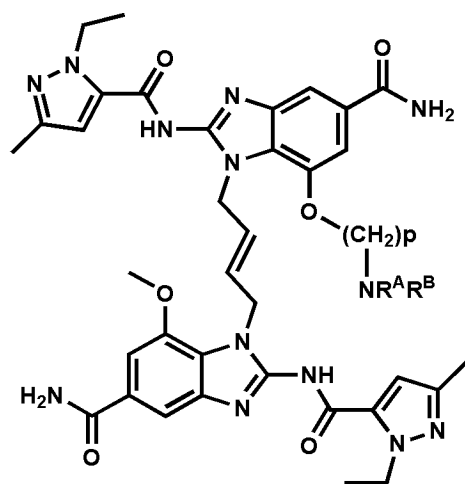
R^{17} представляет метил или этил;

или его таутомер,

или соль,

или пролекарство.

В одном варианте осуществления соединения имеет формулу A,



где:

P представляет целое число от 1 до 6,

R^A и R^B независимо представляют H, (C_1 - C_4 алкил)

или N, R^A и R^B образуют необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо,

где гетероциклическое кольцо выбрано из группы, состоящей из морфолина, пиперидинила, пиперазинила и пирролидинила, и

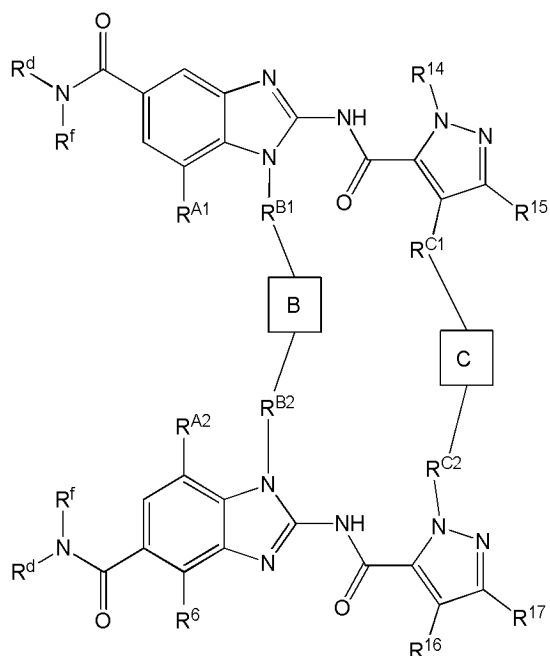
гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксила и C₁-C₃алкила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями из гидроксила или C₁-C₃алкоксила,

или его таутомер,

или соль,

или пролекарство.

В одном варианте осуществления соединение имеет формулу (I-P-bc)



где:

R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет -CH₂-,

C представляет -галоген (C₁-C₅алкил), незамещенный -C₁-C₅алкил или незамещенный -C₂-C₅алкенил-;

R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет -CH₂-;

B представляет -галоген (C₁-C₅алкил), незамещенный -C₁-C₅алкил или незамещенный -C₂-C₅алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, атом галогена, гидроксил, -O-P(O)(OH)₂, -O-P(O)(R^IR^{II})₂, необязательно замещенный (C₁-C₆алкил) или необязательно замещенный (C₁-C₆алкил)окси-,

где C₁-C₆алкил указанного необязательно замещенного (C₁-C₆алкила) или необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)окси-

необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, C_1-C_4 алкоксила, $-N(R^e)(R^f)$, $-CO_2(R^f)$, необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила; где указанный необязательно замещенный фенил, или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидрокси, $-O-P(O)(OH)_2$, $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$, amino, $(C_1-C_6$ алкил) amino-, $(C_1-C_6$ алкил) $(C_1-C_6$ алкил) amino-, галоген $(C_1-C_6$ алкила), гидрокси- $(C_1-C_4$ алкила)-, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_1-C_4$ алкил)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, галоген $(C_1-C_4$ алкокси)-, C_1-C_4 алкокси-, гидрокси $(C_2-C_4$ алкокси)-, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(OH)_2$, $-(C_2-C_4$ алкокси)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$, $-(C_1-C_6$ алкил)- NH_2 и C_1-C_4 алкокси- $(C_1-C_4$ алкокси)-;

R^d каждый независимо представляет H или C_1-C_4 алкил;

R^e выбран из H, $(C_1-C_4$ алкила), $-CO(C_1-C_4$ алкила), $-OCO(C_1-C_4$ алкила), $-(C_1-C_4$ алкил)- NH_2 , $-(C_1-C_4$ алкил) C_1-C_4 алкокси или $-CO_2(C_1-C_6$ алкила),

R^f каждый представляет H или $(C_1-C_6$ алкил);

R^6 представляет H;

R^{14} представляет C_1-C_4 алкил;

R^{15} представляет C_1-C_4 алкил;

R^{16} представляет C_1-C_4 алкил;

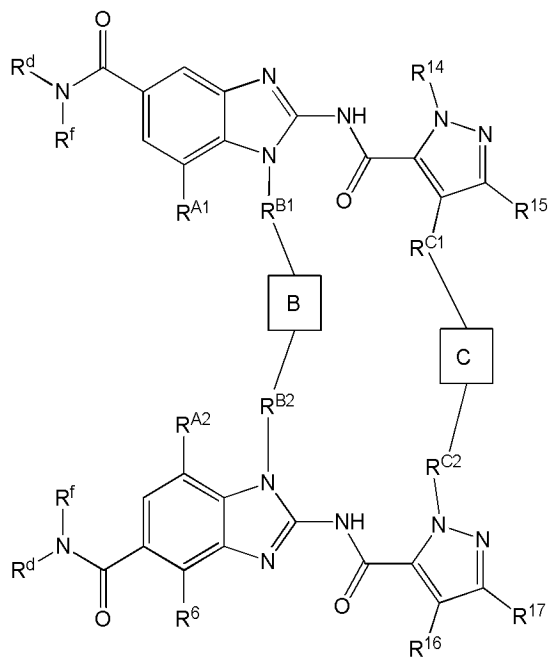
R^{17} представляет C_1-C_4 алкил; и

в каждом случае R^I и R^{II} независимо представляют $(C_1-C_6$ алкил)окси-,

или его таутомер,

или его соль, в частности, фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению имеет формулу (I-вс)



где:

R^{C1} и R^{C2} каждый независимо представляет -CH₂-,

C представляет -галоген (C₁-C₅алкил), незамещенный -C₁-C₅алкил или незамещенный -C₂-C₅алкенил-;

R^{B1} и R^{B2} каждый независимо представляет -CH₂-;

B представляет -галоген (C₁-C₅алкил), незамещенный -C₁-C₅алкил или незамещенный -C₂-C₅алкенил-;

R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, атом галогена, гидроксил, необязательно замещенный (C₁-C₆алкил) или необязательно замещенный (C₁-C₆алкил)окси-,

где C₁-C₆алкил указанного необязательно замещенного (C₁-C₆алкила) или необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, C₁-C₄алкоксила, -N(R^e)(R^f), -CO₂(R_f), необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила; где указанный необязательно замещенный фенил или 5-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из атома галогена, гидрокси, амина, (C₁-C₆алкил) амина-, (C₁-C₆алкил) (C₁-C₆алкил) амина-, галоген (C₁-C₆алкила), гидроксил (C₁-C₄алкила)-, галоген (C₁-C₄алкокси)-, C₁-C₄алкокси-, гидроксил (C₂-C₄алкокси) и C₁-C₄алкокси- (C₁-C₄алкокси)-;

R^d каждый независимо представляет H или C_1 - C_4 алкил;

R^e выбран из H, (C_1 - C_4 алкила), $-CO$ (C_1 - C_4 алкила), $-OCO$ (C_1 - C_4 алкила) или $-CO_2$ (C_1 - C_4 алкила),

R^f каждый представляет H или (C_1 - C_4 алкил);

R^6 представляет H;

R^{14} представляет необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил;

R^{15} представляет C_1 - C_4 алкил;

R^{16} представляет C_1 - C_4 алкил;

R^{17} представляет C_1 - C_4 алкил; и

в каждом случае R^I и R^{II} независимо представляют (C_1 - C_6 алкил)окси-,

или его таутомер,

или его соль, в частности, фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединения имеет формулу (I-N-P-bc), где R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, атом галогена, необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил) или необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил)окси-, и C_1 - C_6 алкил необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкила), необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, $-OP(O)(OH)_2$, $-OP(O)(R^I R^{II})_2$, $-N(R^e)(R^f)$, C_1 - C_4 алкоксила, фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего, по меньшей мере, один азот или кислород в качестве члена кольца, каждый R^e независимо выбран из H, (C_1 - C_4 алкила), $-(C_1$ - C_4 алкил)- NH_2 или $-(C_1$ - C_4 алкил)- C_1 - C_4 алкокси, и каждый R^f независимо представляет H или (C_1 - C_4 алкил).

В одном варианте осуществления соединения имеет формулу (I-P-bc) или (I-bc), где R^{A2} и R^{A1} каждый независимо представляет H, атом галогена, необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил) или необязательно замещенный (C_1 - C_6 алкил)окси-, и C_1 - C_6 алкил указанного необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкила), необязательно замещенного (C_1 - C_6 алкила)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо, выбранными из группы, состоящей из гидроксила, $-N(R^e)(R^f)$, C_1 - C_4 алкоксила, фенила, необязательно замещенного 5-6-членного гетероциклоалкила, содержащего, по меньшей мере, один азот или кислород в качестве члена кольца, и

R^e и R^f каждый независимо представляет Н или (C₁-C₄алкил).

В одном варианте осуществления соединение имеет формулу (I-P-bc), где, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} независимо представляет Н, атом галогена, необязательно замещенный (C₁-C₆алкил) или необязательно замещенный (C₁-C₆алкил)окси-, и C₁-C₆алкил необязательно замещенного (C₁-C₆алкила), необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из -N(R^e)(R^f), тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила и морфолинила, R^e каждый независимо выбран из Н, (C₁-C₄алкила), -(C₁-C₄алкил)-NH₂ или -(C₁-C₄алкил)C₁-C₄алкокси, и каждый R^f независимо представляет Н или (C₁-C₄алкил).

В одном варианте осуществления соединения имеет формулу (I-P-bc) или (I-bc), где, по меньшей мере, один из R^{A2} или R^{A1} каждый независимо представляет Н, атом галогена, необязательно замещенный (C₁-C₆алкил) или необязательно замещенный (C₁-C₆алкил)окси-, и C₁-C₆алкил указанного необязательно замещенного (C₁-C₆алкила), необязательно замещенного (C₁-C₆алкил)окси- необязательно замещен 1-4 заместителями, где каждый независимо выбран из -N(R^e)(R^f), тетрагидропирана, пирролидинила, пиперазинила, пиперидила или морфолинила, и R^e и R^f каждый независимо представляет Н или (C₁-C₆алкил).

Репрезентативные соединения по настоящему изобретению включают соединения из примеров. Понятно, что настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I-N), формулы (I) и формулы (I-P) в виде свободного основания и в виде их солей, например, в виде их фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I-N), формулы (I) и формулы (I-P) в форме свободного основания. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к соединениям формулы (I-N), формулы (I) и формулы (I-P) в форме соли, в частности, фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, будет понятно, что в одном варианте осуществления изобретение относится к соединениям из примеров в форме свободного основания. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к соединениям из примеров в форме соли, в

частности, фармацевтически приемлемой соли.

Конкретные варианты осуществления соединений по настоящему изобретению включают:

1,1'-((2R,3R)-2,3-дигидроксибутан-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

1,1'-((метилазандиил) бис(этан-2,1-диил)) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат;

1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид;

8-этил-10,18,30-триметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрадекагидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-i]дипиразоло[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]гексаазациклодокозин-3,24-дикарбоксамид; и

1,15-бис(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15a,19a-тетраазациклопентадека[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']диинден-4,12-дикарбоксамид;

в виде свободного основания,

или их таутомер;

или их соль, в частности, их фармацевтически приемлемая соль.

Дополнительные варианты осуществления соединений по настоящему изобретению включают:

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-((4-метоксибензил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

1,1'-(2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

ди-трет-бутил(3-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-

бензо [d] имидазол-4-ил) окси) пропил) фосфат;

3- ((Z)-6-карбамоил-3-(E)-4-(Z)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил) имино) -7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил) имино) -2,3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-4-ил) окси) пропилдигидрофосфат;

(E)-7-бром-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -7-(3-метоксипропокси) -1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

этил (E)-3-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -7-(3-метоксипропокси) -1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d] имидазол-7-ил) пропаноат;

этил (E)-3-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -7-(3-метоксипропокси) -1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d] имидазол-7-ил) пропановая кислота;

метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бутил) -2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксилат;

метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бутил) -2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксилат;

1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бутил) -2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d] имидазол-5-карбоновая кислота;

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил) бис (2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -7-метокси-1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид) ;

1,1'-(бутан-1,4-диил) бис (2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -7-(3-гидроксипропокси) -1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид) ;

(E)-8-этил-4,26-бис (3-гидроксипропокси) -10,18-диметил-7,20-

диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-
додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-
р]дипиразол[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин
-2,24-дикарбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-
карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-
ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-
7-(3-метоксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-
карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-
3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-метоксиэтокси)-1Н-
бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1Н-
пиразол-5-карбоксамидо)-7-изопропокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-
карбоксамид);

(E)-7-(бензилокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-
пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-
2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-
бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-
карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-
3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метил-1Н-бензо[d]имидазол-
5-карбоксамид;

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(7-бутокси-2-(1-этил-3-
метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-
карбоксамид);

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-
карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-
3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-изопропокси-1Н-
бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1Н-
пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-изопропоксипропокси)-1Н-
бензо[d]имидазол-5-карбоксамид);

(E)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-
(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(морфолинометил)-
1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-

карбоксамид;

в виде свободного основания,

или их таутомер;

или их соль, в частности, их фармацевтически приемлемая соль.

Один вариант осуществления соединений по настоящему изобретению включает:

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-

карбоксамидо) -1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- (1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -7- (3-морфолинопропокси) -1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(E) -1- ((E) -4- ((E) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил) имино) -2, 3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил) имино) -7- (3-морфолинопропокси) -2, 3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(Z) -1- ((E) -4- ((Z) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил) имино) -2, 3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил) имино) -7- (3-морфолинопропокси) -2, 3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(E) -1- (4- (5-карбамоил-2- (1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -7- (3-морфолинопропокси) -1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- (1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -7- метокси-1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(E) -1- ((E) -4- ((E) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил) имино) -7- (3-морфолинопропокси) -2, 3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил) имино) -7- метокси-2, 3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(Z) -1- ((E) -4- ((Z) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил) имино) -7- (3-морфолинопропокси) -2, 3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил) имино) -7- метокси-2, 3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

3- ((Z) -6-карбамоил-3- ((E) -4- ((Z) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил) имино) -7- метокси-2, 3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил) имино) -2, 3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-4-ил) окси) пропилдигидрофосфат;

(E) -3- ((5-карбамоил-1- (4- (5-карбамоил-2- (1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -7- метокси-1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- (1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d] имидазол-7-ил) окси) пропилдигидрофосфат;

3-((Z)-6-карбамоил-3-(E)-4-(Z)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропилдигидрофосфат;

или их таутомер;

или их соль, в частности, их фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) не представляют следующие соединения:

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(E)-4-(E)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(Z)-1-(E)-4-(Z)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-(E)-4-(E)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(Z)-1-(E)-4-(Z)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-

бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(E) -1- (4- (5-карбамоил-2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -7- (3-морфолинопропокси) -1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(E) -1- ((E) -4- ((E) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7- (3-морфолинопропокси) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(Z) -1- ((E) -4- ((Z) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7- (3-морфолинопропокси) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(E) -1- (4- (5-карбамоил-2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -7- (3-морфолинопропокси) -1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -7-метокси-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(E) -1- ((E) -4- ((E) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7- (3-морфолинопропокси) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(Z) -1- ((E) -4- ((Z) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7- (3-морфолинопропокси) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

3- ((Z) -6-карбамоил-3- ((E) -4- ((Z) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-4-ил) окси) пропилдигидрофосфат;

(E)-3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси) пропилдигидрофосфат;

3-((Z)-6-карбамоил-3-(E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси) пропилдигидрофосфат;

или их таутомер;

или их соль, в частности, их фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) не представляют следующие соединения:

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

или их таутомер;

или их соль, в частности, их фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) не представляют следующие соединения:

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-

карбоксамидо) -7- (3-гидроксипропокси) -1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -7-метокси-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(E) -1- ((E) -4- ((E) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7- (3-гидроксипропокси) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(Z) -1- ((E) -4- ((Z) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7- (3-гидроксипропокси) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

или их таутомер;

или их соль, в частности, их фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) не представляют следующие соединения:

(E) -1- (4- (5-карбамоил-2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -7- (3-морфолинопропокси) -1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(E) -1- ((E) -4- ((E) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7- (3-морфолинопропокси) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

(Z) -1- ((E) -4- ((Z) -5-карбамоил-2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- ((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7- (3-морфолинопропокси) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид;

или их таутомер;

или их соль, в частности, их фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) не представляют следующие соединения:

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид;

или их таутомер;

или их соль, в частности, их фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) не представляют следующие соединения:

3-(((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропилдигидрофосфат;

(E)-3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропилдигидрофосфат;

3-(((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-

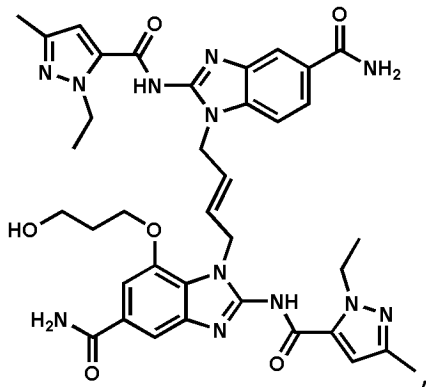
ил) окси) пропилдигидрофосфат;

или их таутомер;

или их соль, в частности, их фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

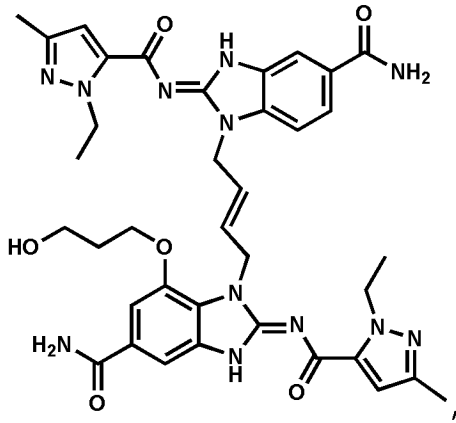


или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

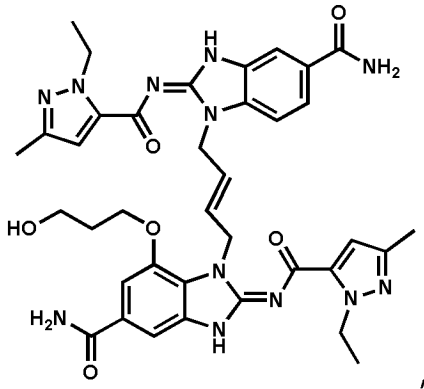


или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

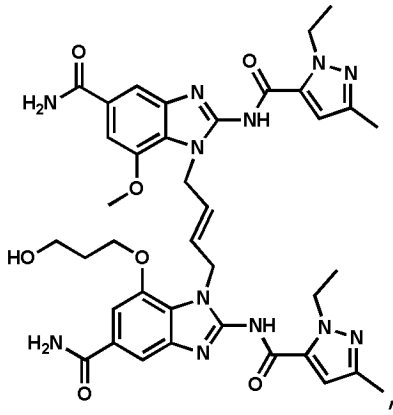


или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

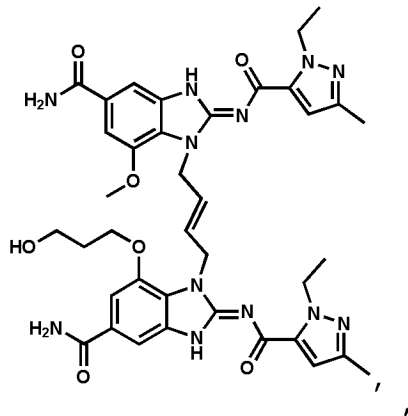


или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



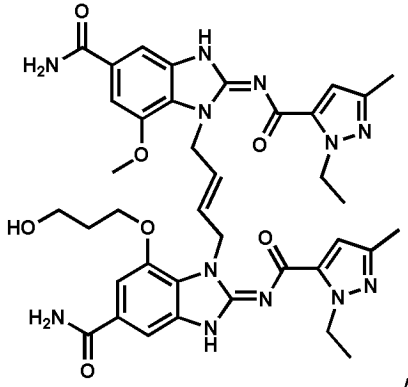
или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-

бензо [d] имидазол-5-карбоксамид

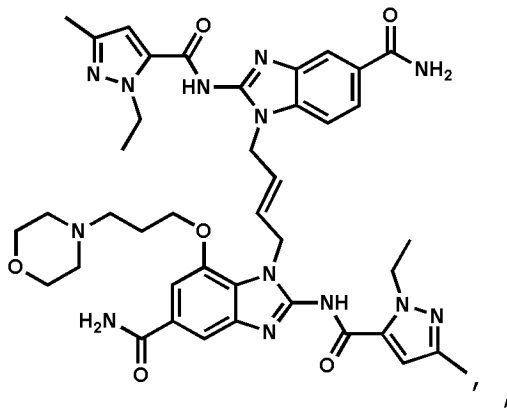


или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид

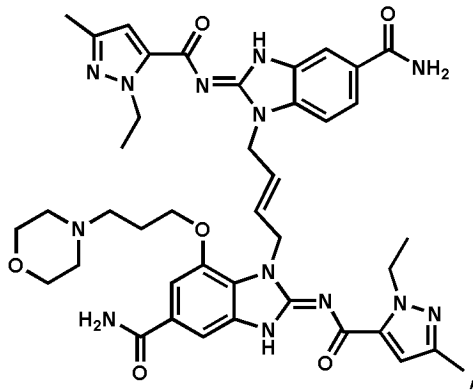


или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид

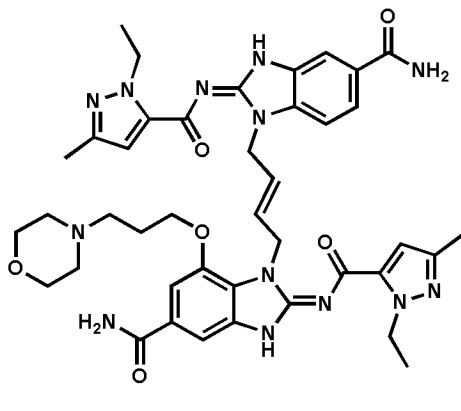


или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

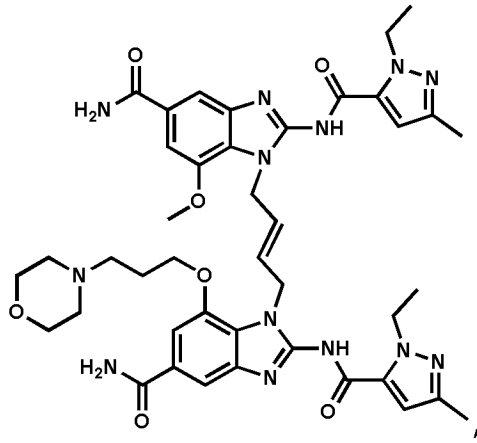


или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

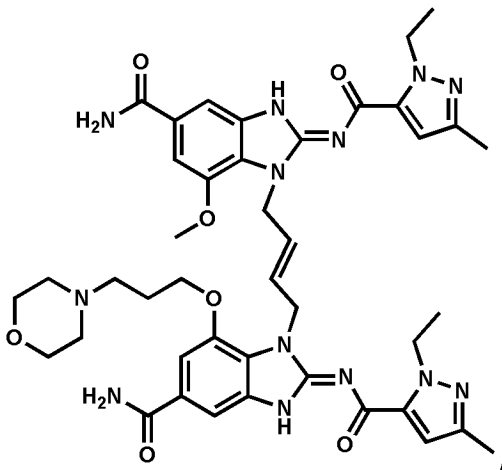


или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



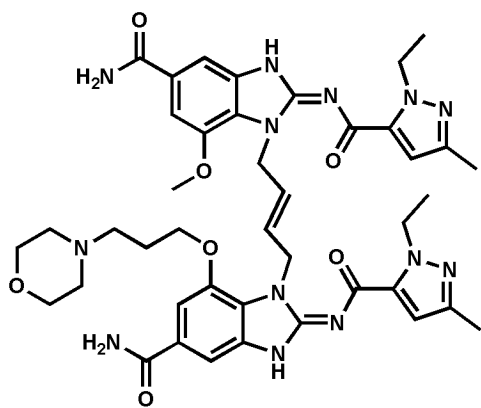
или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-

пиразол-5-карбонил) имино) -7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид

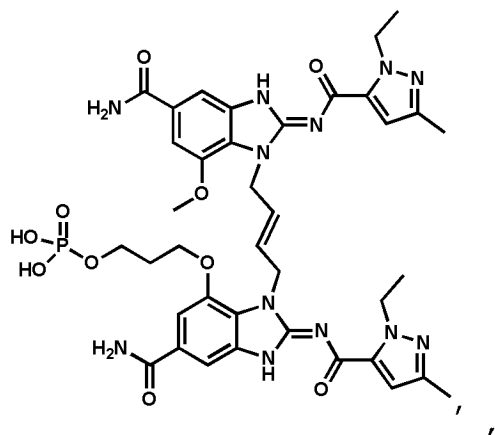


или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

3-(((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) -2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-4-ил) окси) пропилдигидрофосфат



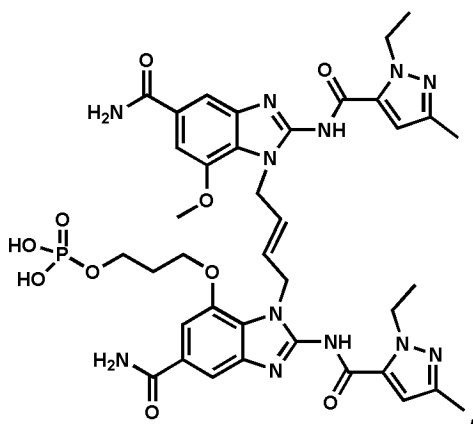
или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

(E)-3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -7-метокси-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-

2-ен-1-ил) -2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1Н-бензо [d] имидазол-7-ил) окси) пропилдигидрофосфат

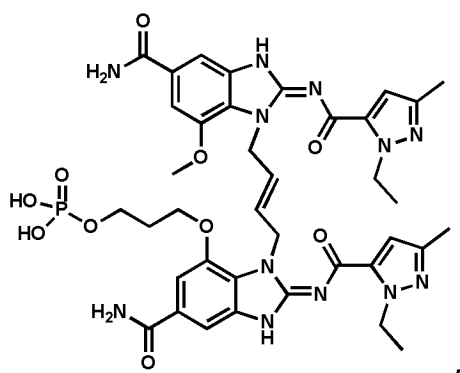


или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I-N), формулы (I) или формулы (I-P) представляет:

или 3-(((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропилдигидрофосфат



или его таутомер;

или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемая соль.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более асимметричных центров (также называемых хиральным центром), таких как хиральный атом углерода или хиральная -SO- группа. Соединения по настоящему изобретению, содержащие один или более хиральных центров, могут находиться в виде

рацемических смесей, смесей диастереомеров, энантиомерно обогащенных смесей, диастереомерно обогащенных смесей или в виде энантиомерно или диастереомерно чистых индивидуальных стереоизомеров.

Сtereoхимия хирального центра, присутствующего в соединениях по настоящему изобретению, обычно представлена здесь в названиях соединений и/или в приведенных химических структурах. Если stereoхимия хирального центра, присутствующего в соединении по настоящему изобретению, или в любой химической формуле, приведенной здесь, не указана, то формула предназначена для включения любого стереоизомера и всех его смесей. Следовательно, настоящее изобретение охватывает все изомеры соединений формулы (I-N), (I-P) или (I) и их соли, независимо от того, выделены они в виде индивидуальных изомеров, которые, по существу, не содержат другого изомера (т.е. чистых) или в виде смесей (т.е. рацематов и рацемических смесей). Индивидуальный изомер, выделенный таким образом, что он практически не содержит другого изомера (т.е. чистый), может быть выделен таким образом, что присутствует менее 10%, в частности, менее примерно 1%, например, менее 0,1% другого изомера.

Индивидуальные стереоизомеры соединения по настоящему изобретению можно разделить (или смеси стереоизомеров могут быть обогащены) с использованием способов, известных специалистам в данной области. Например, такое разделение может быть выполнено (1) образованием диастереоизомерных солей, комплексов или других производных; (2) селективной реакцией со стереоизомер-специфическим реагентом, например, ферментативным окислением или восстановлением; или (3) газожидкостной или жидкостной хроматографией в хиральной среде, например, на хиральном носителе, таком как диоксид кремния со связанным хиральным лигандом или в присутствии хирального растворителя. Понятно, что, когда желаемый стереоизомер превращается в другую химическую молекулу посредством одной из описанных выше процедур разделения, то требуется дополнительная стадия для высвобождения желаемой формы. Альтернативно, конкретные стереоизомеры можно синтезировать асимметрическим синтезом с использованием

оптически активных реагентов, субстратов, катализаторов или растворителей или превращением одного энантиомера в другой асимметрическим превращением.

Изобретение также включает различные дейтерированные формы соединений по настоящему изобретению. Каждый доступный атом водорода, присоединенный к атому углерода, может быть независимо заменен атомом дейтерия. Специалист в данной области техники знает, как синтезировать дейтерированные формы соединений по настоящему изобретению. Например, α -дейтерированные α -аминокислоты являются коммерчески доступными или могут быть получены обычными методами (см., например: *Elemes Y. and Ragnarsson, U. J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 1996, 6, 537-40*). Использование таких соединений может обеспечить получение соединений, в которых атом водорода в хиральном центре заменен атомом дейтерия. Можно использовать другие коммерчески доступные дейтерированные исходные вещества для получения дейтерированных аналогов соединений по настоящему изобретению (см., например, метил- d_3 -амин, производства Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), или их можно синтезировать с использованием обычных методов, в которых используются дейтерированные реагенты (например, восстановлением с использованием дейтерида лития-алюминия или бордейтерида натрия, или обменом металл-галоген с последующим гашением D_2O или метанолом- d_3).

Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I-N), (I-P) или (I) могут включать кислотно-аддитивные соли или основно-аддитивные соли. Обзоры подходящих фармацевтически приемлемых солей см. в публикации *Berge et al., J. Pharm. Sci., 66: 1-19, (1977)* и монографии *P. H. Stahl и C. G. Wermuth, Eds., Handbook of Pharmaceutical Salts: Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA (2002)*.

Соли соединений формулы (IN), (IP) или (I), содержащие основную аминогруппу или другую основную функциональную группу, могут быть получены любым подходящим способом, известным в данной области техники, таким как обработка свободного основания

подходящей неорганической или органической кислотой. Примеры таких фармацевтически приемлемых солей включают ацетат, адипат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, камфорат, камфорсульфонат (камсилат), капрат (деcanoат), капроат (гексаноат), каприлат (октаноат), карбонат, бикарбонат, циннамат, цитрат, цикламат, додецилсульфат (эстолат), этан-1,2-дисульфат (эдисилат), этансульфонат (эсилат), формиат, фумарат (гемифумарат и т. д.), галактарат (мукат), гентизат (2,5-дигидроксibenзоат), глюкогептонат (глюцептат), глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, глицерофосфат, гликолят, гиппурат, гидробромид, гидрохлорид (дигидрохлорид и т. д.), гидроиодид, изобутират, лактат, лактобионат, лаурат, малеат, малат, малонат, манделат, метансульфонат (мезилат), нафталин-1,5-дисульфат (нападизилат), нафталинсульфонат (напзилат), никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат (дифосфат и т. д.), пропионат, пироглутамат, салицитат, себакат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат (тозилат), ундециленат, 1-гидрокси-2-нафтоат, 2,2-дихлорацетат, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), 2-оксоглутарат, 4-ацетамидобензоат и 4-аминосалицилат.

Соли раскрытых соединений, содержащих карбоксильную кислоту или другую кислую функциональную группу, можно получить взаимодействием с подходящим основанием. Такая фармацевтически приемлемая соль может быть получена с основанием, которое содержит фармацевтически приемлемый катион, которые включают соли щелочных металлов (особенно натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (особенно кальция и магния), соли алюминия и соли аммония, а также соли, полученные из физиологически приемлемых оснований, таких как триметиламин, триэтиламин, морфолин, пиридин, пиперидин, пиколин, дициклогексиламин, N,N'-добензилэтилендиамин, 2-гидроксиэтиламин, бис-(2-гидроксиэтил) амин, три-(2-гидроксиэтил) амин, прокаин, добензилпиперидин, дегидроабиэтиламин, N,N'-бисдегидроабиэтиламин, глюкамин, N-метилглюкамин, коллидин, холин, хинин, хинолин и основные аминокислоты, такие как лизин и аргинин.

Изобретение включает в свой объем все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы солей (например, гидробромид, дигидробромид, фумарат, гемифумарат и т. д.) соединений формулы (I-N), (I-P) или (I).

Когда раскрытое соединение или его соль названы или показана их структура, то следует понимать, что соединение или соль, включая сольваты (в частности, гидраты), могут находиться в кристаллических формах, некристаллических формах или их смесях. Соединение или соль, или сольваты (в частности, гидраты) могут также проявлять полиморфизм (т. е. способность находиться в различных кристаллических формах). Эти различные кристаллические формы обычно известны как «полиморфы». Следует понимать, что изобретение включает все полиморфы любого соединения по настоящему изобретению, например, все полиморфные формы любого соединения, названного или структура которого показана, включая любые соли и/или сольваты (в частности, гидраты).

Полиморфы имеют тот же химический состав, но отличаются упаковкой, геометрическим расположением и другими описательными свойствами кристаллического твердого состояния. Следовательно, полиморфы могут иметь разные физические свойства, такие как форма, плотность, твердость, деформируемость, стабильность и растворимость. Полиморфы обычно имеют различные точки плавления, ИК-спектры и рентгеновские порошковые дифрактограммы, которые могут быть использованы для идентификации. Понятно, что можно получить различные полиморфы, например, изменением или регулированием условий, используемых для кристаллизации/перекристаллизации соединения. Полиморфные формы могут быть охарактеризованы и дифференцированы с использованием ряда обычных аналитических методов, включая, не ограничиваясь этим, спектры рентгеновской порошковой дифракции (XRPD), инфракрасные (ИК) спектры, рамановские спектры, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), термогравиметрический анализ (TGA) и ядерный магнитный резонанс твердого тела (SSNMR).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что фармацевтически приемлемые сольваты (в частности, гидраты)

соединений формулы (I-N), (I-P) или (I), включая фармацевтически приемлемые сольваты фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I-N), (I-P) или (I), могут образовываться, когда молекулы растворителя включаются в кристаллическую решетку во время кристаллизации. Сольваты могут включать неводные растворители, такие как этанол, или они могут включать воду в качестве растворителя, которая включается в кристаллическую решетку. Сольваты, в которых вода является растворителем, который включается в кристаллическую решетку, обычно называют «гидратами».

Настоящее изобретение включает в свой объем все возможные стехиометрические и нестехиометрические солевые и/или гидратные формы.

Соли и сольваты (например, гидраты и гидраты солей) соединений по изобретению, которые пригодны для применения в медицине, представляют соли, в которых противоион или связанный растворитель является фармацевтически приемлемым. Соли, имеющие не фармацевтически приемлемые противоионы, входят в объем настоящего изобретения, например, для применения в качестве промежуточных соединений при получении других соединений по изобретению.

Как правило, фармацевтически приемлемую соль можно легко получить, используя подходящую кислоту или основание, что больше подходит. Полученную соль можно подвергнуть кристаллизации или осаждению из раствора, или получить растиранием, и можно выделить фильтрованием или выпариванием растворителя.

Поскольку соединения по настоящему изобретению предназначены для применения в фармацевтических композициях, то легко понять, что каждое из них предпочтительно должно быть получено в практически чистой форме, например, по меньшей мере, с 60% чистотой, более подходяще, по меньшей мере, 75% чистотой, и предпочтительно, по меньшей мере, 85%, еще более предпочтительно, по меньшей мере, 98% чистотой (% по массе в расчете на общую массу). Нечистые препараты соединений можно использовать для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

Изобретение охватывает все пролекарства соединений по настоящему изобретению, которые при введении реципиенту способны обеспечить (прямо или опосредованно) соединение по настоящему изобретению или активный метаболит или его остаток. Такие производные признаются специалистами в данной области без излишнего экспериментирования. Тем не менее, делается ссылка на указания в монографии Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, которая включена здесь посредством ссылки на степень указания о таких производных.

Следует также понимать, что настоящее изобретение включает в свой объем все таутомерные или изомерные формы любой свободной основной формы соединений по настоящему изобретению, а также все возможные стехиометрические и нестехиометрические солевые формы. Соединения по изобретению пригодны в лечении или профилактике заболеваний и расстройств, при которых модуляция STING является полезной. Такие заболевания и расстройства, опосредованные STING, включают воспаление, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, рак и предраковые заболевания. Соединения по изобретению также пригодны в качестве иммуногенной композиции или вакцинного адъюванта. Следовательно, настоящее изобретение относится к способу модуляции STING, включающему контактирование клетки с соединением по изобретению.

Один аспект изобретения относится к способам лечения или профилактики заболеваний и расстройств, опосредованных STING, при которых агонистический эффект для STING является полезным. Иллюстративные заболевания/расстройства включают, не ограничиваясь этим, рак, инфекционное заболевание (например, ВИЧ, HBV, HCV, HPV и грипп), вакцинный адъювант.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по изобретению для применения в терапии. Данное изобретение также обеспечивает соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в терапии. Данное изобретение, в частности, обеспечивает соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его

фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении заболевания или расстройства, опосредованного STING.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в качестве вакцинного адъюванта. Таким образом, также обеспечивается иммуногенная композиция или вакцинный адъювант, включающие соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном варианте осуществления изобретения обеспечивает композиция, содержащая соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль и один или более иммуностимулирующих агентов.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по изобретению для применения в лечении заболевания или расстройства, опосредованного STING, и/или для применения в качестве иммуногенной композиции или вакцинного адъюванта. В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IN), (IP) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в ослаблении травмы или повреждения органов, вызванных заболеванием или расстройством, опосредованным STING.

Изобретение также относится к применению соединения по изобретению в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, опосредованного STING. Изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (IN), (IP) или (I) или его соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, опосредованного STING, например, заболеваний и расстройств, описанных здесь.

Кроме того, изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, в производстве вакцины. Кроме того, обеспечивается применение соединения формулы (IN), (IP) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли для производства иммуногенной композиции, содержащей антиген или антигенную композицию, для лечения или профилактики заболевания. Кроме

того, обеспечивается применение соединения формулы (IN), (IP) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве вакцинной композиции, содержащей антиген или антигенную композицию, для лечения или профилактики заболевания.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, опосредованного STING, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению человеку, нуждающемуся в этом. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, опосредованного STING, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I) или (I-P) или его соли, в частности, фармацевтически приемлемой соли, человеку, нуждающемуся в этом.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания, включающему введение человеку, страдающему заболеванием или восприимчивому к заболеванию, иммуногенной композиции, содержащей антиген или антигенную композицию, и соединение формулы (I-N), (I-P) или (I), или его фармацевтически приемлемую соль. В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания, включающему введение пациенту человеку, страдающему заболеванием или восприимчивому к заболеванию, вакцинной композиции, содержащей антиген или антигенную композицию, и соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении воспаления. В дополнительном аспекте обеспечивается способ лечения воспаления, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном аспекте обеспечивается соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в производстве лекарственного средства для лечения

воспаления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении аллергического заболевания. В дополнительном аспекте обеспечивается способ лечения аллергического заболевания, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном аспекте обеспечивается соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в производстве лекарственного средства для лечения аллергического заболевания.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении аутоиммунного заболевания. В дополнительном аспекте обеспечивается способ лечения аутоиммунного заболевания, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном аспекте обеспечивается соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в производстве лекарственного средства для лечения аутоиммунного заболевания.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении инфекционного заболевания. В дополнительном аспекте обеспечивается способ лечения инфекционного заболевания, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном аспекте обеспечивается соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в производстве лекарственного средства для лечения

инфекционного заболевания.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ВИЧ-инфекции у человека введением человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или фармацевтически приемлемой соли его. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ВИЧ-инфекции у человека, имеющего или имеющего риск развития инфекции, введением человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения инфекции СПИДа у человека, имеющего инфекцию, введением человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения HBV-инфекции у человека введением человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения HBV-инфекции у человека, имеющего или имеющего риск развития инфекции, введением человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции у человека введением человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли его. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения HCV-инфекции у человека, имеющего или имеющего риск развития инфекции, введением человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гриппа у человека введением человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N),

(I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гриппа у человека, имеющего или имеющего риск развития инфекции, введением человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения инфекции, вызванной папилломавирусом (HPV) у человека, введением человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения HPV-инфекции у человека, имеющего или имеющего риск развития инфекции, введением человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Как здесь используется, термины «рак», «новообразование» и «опухоль» используются взаимозаменяемо и в единственной или множественной форме относятся к клеткам, которые подверглись злокачественной трансформации, что делает их патологическими для организма хозяина. Первичные раковые клетки можно легко отличить от нераковых клеток с помощью хорошо известных методов, особенно гистологического исследования. Определение раковой клетки, как здесь используется, включает не только первичную раковую клетку, но и любую клетку, происходящую от предшественника раковой клетки. Определение включает метастазирующие раковые клетки и культуры *in vitro* и клеточные линии, полученные из раковых клеток. В отношении типа рака, который обычно проявляется в виде солидной опухоли, то «клинически обнаруживаемая» опухоль представляет опухоль, которая обнаруживается на основе опухолевой массы; например, с помощью таких процедур, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгеновское обследование, ультразвук или пальпация при физическом обследовании, и/или которые могут быть обнаружены за счет экспрессии одного или более опухольспецифических антигенов в образце, отобранном у пациента. Опухоли могут представлять

гемопоэтические (или гематологические или связанные с кровью) опухоли, например, злокачественные опухоли, происходящие из клеток крови или иммунных клеток, которые можно отнести к категории «жидких опухолей». Конкретные примеры клинических состояний, основанных на гематологических опухолях, включают лейкозы, такие как хронический миелоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и острый лимфоцитарный лейкоз; злокачественные опухоли из плазматических клеток, такие как множественная миелома, MGUS и макроглобулинемия Вальденстрема; лимфомы, такие как неходжкинская лимфома, ходжкинская лимфома, и тому подобное.

Рак может представлять любой тип рака, при котором имеет место аномальное количество бластных клеток или нежелательная клеточная пролиферация, или диагностируется как гематологический рак, включая как лимфоидные, так и миелоидные злокачественные опухоли. Миелоидные новообразования включают, не ограничиваясь этим, острый миелоидный (или миелоцитарный, или миелогенный, или миелобластный) лейкоз (недифференцированный или дифференцированный), острый промиелоидный (или промиелоцитарный или промиелогенный или промиелобластный) лейкоз, острый миеломоноцитарный (или миеломонобластный) лейкоз, острый моноцитарный (или монобластный) лейкоз, эритролейкемии и мегакариоцитарный (или мегакарибластный) лейкоз. В совокупности эти лейкозы могут относиться к острому миелоидному (или миелоцитарному или миелогенному) лейкозу (AML). Миелоидные новообразования также включают миелопролиферативные расстройства (MPD), которые включают, не ограничиваясь этим, хронический миелогенный (или миелоидный) лейкоз (CMML), хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), эссенциальную тромбоцитемию (или тромбоцитоз) и истинную полицитемию (PCV). Миелоидные новообразования также включают миелодисплазию (или миелодиспластический синдром или MDS), которые могут упоминаться как рефрактерная анемия (RA), рефрактерная анемия с избытком бластов (RAEB) и рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией (RAEBT); а также миелофиброз (MFS) с или без агногенной миелоидной метаплазии.

Гемопоэтические злокачественные опухоли также включают лимфоидные новообразования, которые могут поражать лимфатические узлы, селезенку, костный мозг, периферическую кровь и/или экстранодальные области. Лимфоидные новообразования включают В-клеточные новообразования, которые включают, не ограничиваясь этим, В-клеточные неходжкинские лимфомы (В-NHL). В-NHL могут быть индолентными (или низкой степени злокачественности), промежуточной степени злокачественности (или агрессивные) или высокой степени злокачественности (очень агрессивные). Индолентные В-клеточные лимфомы включают фолликулярную лимфому (FL); малую лимфоцитарную лимфому (SLL); лимфому маргинальной зоны (MZL), включая нодальную MZL, экстранодальную MZL, селезеночную MZL и селезеночную MZL с ворсинчатыми лимфоцитами; лимфоплазматическую лимфому (LPL); и лимфомы с лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми (MALT или экстранодальную лимфому маргинальной зоны). В-NHL промежуточной степени злокачественности включают мантийноклеточную лимфому (MCL) с или без лейкоза, диффузную крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную крупноклеточную лимфому (стадии 3 или 3В) и первичную медиастинальную лимфому (PML). В-NHL высокой степени злокачественности включают лимфому Беркитта (BL), Беркитта подобную лимфому, мелкоклеточную лимфому с пересеченными ядрами (SNCCCL) и лимфобластную лимфому. Другие В-NHL включают иммунобластную лимфому (или иммуноцитому), первичную эффузионную лимфому, ВИЧ-ассоциированные (или связанные со СПИДом) лимфомы и посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (PTLD) или лимфому. В-клеточные новообразования также включают, не ограничиваясь этим, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), пролимфоцитарный лейкоз (PLL), макроглобулинемию Вальденстрема (WM), волосатоклеточный лейкоз (HCL), лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов (LGL), острый лимфоидный (или лимфоцитарный или лимфобластный) лейкоз и болезнь Кастельмана. NHL может также включать Т-клеточные неходжкинские лимфомы (Т-NHL), которые включают, не ограничиваясь этим, Т-клеточную неходжкинскую неспецифицированную лимфому (NOS), периферическую Т-клеточную лимфому (PTCL), анапластическую крупноклеточную

лимфому (ALCL), ангиоиммуобластное лимфоидное расстройство (AILD), NK/T-клеточная лимфома назального типа, гамма/дельта лимфому, кожную T-клеточную лимфому, грибковые микозы и синдром Сезари.

Гемопозитические злокачественные злокачественные также включают лимфому (или болезнь) Ходжкина, в том числе классическую лимфому Ходжкина, склерозирующую нодулярную лимфому Ходжкина, смешанно-клеточную лимфому Ходжкина, лимфоцитарную лимфому (LP) Ходжкина, нодулярную лимфому Ходжкина и лимфому Ходжкина с истощением лимфоцитов. Гемопозитические злокачественные заболевания также включают заболевания или опухоли, связанные с аномальной пролиферацией плазматических клеток, такие как множественная миелома (MM), включая тлеющую MM, моноклональную гаммапатию неопределенного (или неизвестного или неясного) характера (MGUS), плазмоцитому (костную, экстрамедуллярную), лимфоплазматическую лимфому (LPL), макроглобулинемию Вальденстрема, плазмклеточный лейкоз и первичный амилоидоз (AL). Гемопозитические злокачественные опухоли могут также включать другие опухоли, содержащие дополнительные гемопозитические клетки, в том числе, полиморфноядерные лейкоциты (или нейтрофилы), базофилы, эозинофилы, дендритные клетки, тромбоциты, эритроциты и естественные киллерные клетки. Ткани, которые включают гемопозитические клетки, упомянутые здесь как «ткани гематопозитических клеток», включают костный мозг; периферическую кровь; тимус; и периферические лимфоидные ткани, такие как селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные ткани, связанные с слизистой оболочкой (такие как связанные с кишечником лимфоидные ткани), миндалины, пейеровы бляшки и лимфоидные ткани, связанные с другим слизистыми, например, бронхиальными выстилками.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении рака и предраковых заболеваний. В дополнительном аспекте обеспечивается способ лечения рака и предраковых заболеваний, включающий введение человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически

эффективного количества соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном аспекте обеспечивается соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в производстве лекарственного средства для лечения рака и предраковых заболеваний.

К числу связанных с аутоиммунными заболеваниями относятся, не ограничиваясь этим, STING-ассоциированный васкулит с началом в младенческом возрасте (SAVI), синдром Айкарди-Гутьереса (AGS), ознобленную волчанку, атаксию-телеангиэктазию (или синдром Луи-Бар), ретинальную васкулопатию с церебральной лейкодистрофией (RCVL), системную красную волчанку (SLE), кожную волчанку, волчаночный нефрит, псориаз, сахарный диабет, включая инсулинзависимый сахарный диабет (IDDM), дерматомиозит, ВИЧ-инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, СПИД, полимиозит, системный склероз (склеродермию) и синдром Шегрена (SS), ревматоидный артрит, псориатический артрит, полиартрит, миастению гравис, узелковый полиартериит, васкулит, кожный васкулит, васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, пурпуру Шенлейна-Геноха, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, болезнь Бехчета, спондилит, гигантоклеточный артериит, ревматическую полимиалгию, феномен Рейно, первичный билиарный цирроз, первичный ангинит при микроскопическом полиангите центральной нервной системы, нейромиеелит зрительного нерва и смешанное заболевание соединительной ткани.

Воспаление представляет собой группу сосудистых, клеточных и неврологических реакций на травму. Воспаление можно охарактеризовать как миграцию воспалительных клеток, таких как моноциты, нейтрофилы и гранулоциты, в ткани. Обычно это связано со снижением функции эндотелиального барьера и отеком в тканях. Воспаление можно разделить острое или хроническое. Острое воспаление представляет первоначальную реакцию организма на вредные стимулы и развивается за счет увеличения миграции плазмы и лейкоцитов из крови в поврежденные ткани. Каскад биохимических

событий распространяется и созревает воспалительный ответ, включающий местную сосудистую систему, иммунную систему и различные клетки в поврежденной ткани. Длительное воспаление, известное как хроническое воспаление, приводит к прогрессирующему сдвигу в типе клеток, которые присутствуют в месте воспаления, и характеризуется одновременным разрушением и заживлением ткани из воспалительного процесса.

Когда воспаление имеет место в виде компонента иммунного ответа на инфекцию или в виде острого ответа на травму, то оно может быть полезным и, как правило, самоограничивается. Однако воспаление может быть патологическим при различных состояниях. Это включает генерацию избыточной воспалительной реакции в ответ на инфекционные агенты, что может привести к значительному повреждению органов и летальному исходу (например, при сепсисе). Более того, хроническое воспаление, как правило, вредно и является причиной многочисленных хронических заболеваний, вызывая тяжелые и необратимые повреждения тканей. При таких состояниях иммунный ответ часто направлен против собственных тканей (аутоиммунитет), хотя хронические реакции на инородные объекты также могут привести к повреждению собственных тканей.

Таким образом, целью противовоспалительной терапии является ослабление процесса воспаления, подавление аутоиммунитета, когда он присутствует, для обеспечения физиологического процесса или заживления и восстановления тканей.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения воспаления любой ткани и органа в организме, в том числе воспаления скелетно-мышечного аппарата, воспаления сосудов, воспаления органов нервной системы, воспаления органов желудочно-кишечной системы, воспаления глаза, воспаления органов репродуктивной системы, а также других видов воспаления, примеры которых приведены ниже.

Воспаление скелетно-мышечного аппарата относится к любому воспалительному состоянию скелетно-мышечной системы, в частности, к заболеваниям, поражающим суставы скелета, включая суставы руки, запястья, локтя, плеча, челюсти, позвоночника, шеи, бедра, колена, лодыжки и стопы, и заболеваниям, поражающим

ткани, соединяющие мышцы с костями, такими как сухожилия. Примеры воспаления скелетно-мышечного аппарата, которые можно лечить с помощью соединений по изобретению, включают артрит (в том числе, например, остеоартрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, острый и хронический инфекционный артрит, артрит, связанный с подагрой и псевдоподагрой, и ювенильный идиопатический артрит), тендонит, синовит, теносиновит, бурсит, фиброзит (фибромиалгия), эпикондилит, миозит и остеоит (включая, например, болезнь Педжета, остеоит лобковой кости и фиброзно-кистозный остеоит).

Воспаление глаз относится к воспалению любой структуры глаза, включая глазные веки. Примеры воспаления глаз, которые можно лечить соединениями по изобретению, включают блефарит, блефарохалаз, конъюнктивит, дакриoadенит, кератит, сухой кератоконъюнктивит (синдром сухого глаза), склерит, трихиаз и увеит.

Примеры воспалительного заболевания нервной системы, которые можно лечить соединениями по изобретению, включают энцефалит, синдром Гийена-Барре, менингит, нейромиотонию, нарколепсию, рассеянный склероз, миелит, васкулит ЦНС и шизофрению.

Примеры воспалительного заболевания сосудистой или лимфатической системы, которые можно лечить соединениями по изобретению, включают атеросклероз, артрит, флебит, васкулит и лимфангит.

Примеры воспалительных заболеваний органов пищеварительной системы, которые можно лечить соединениями по изобретению, включают холангит, холецистит, энтерит, энтероколит, гастрит, гастроэнтерит, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона и язвенный колит), илеит и проктит.

Примеры воспалительных заболеваний репродуктивной системы, которые можно лечить соединениями по изобретению, включают цервицит, хориоамнионит, эндометрит, эпидидимит, омфалит, оофорит, орхит, сальпингит, tuboовариальный абсцесс, уретрит, вагинит, вульвит и вульводинию.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать для

лечения аутоиммунных состояний, имеющих воспалительный компонент. Такие состояния включают острую диффузную генерализованную алопецию, болезнь Бехчета, болезнь Шагаса, STING-ассоциированный васкулит с началом в младенческом возрасте (SAVI), синдром Айкарди-Гутьереса (AGS), ознобленную волчанку, атаксию-телеангиэктазию (или синдром Луи-Бар), ретинальную васкулопатию с церебральной лейкодистрофией (RCVL), ANCA-ассоциированный васкулит, синдром хронической усталости, дисаутономию, энцефаломиелит, анкилозирующий спондилит, апластическую анемию, суппуративный гидраденит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный оофорит, целиакию, болезнь Крона, сахарный диабет типа 1, гигантоклеточный артериит, синдром Гудпасчера, болезнь Граве, синдром Гийена-Барре, болезнь Хашимото, пурпуру Шенлейна-Геноха, болезнь Кавасаки, красную волчанку, микроскопический колит, микроскопический полиартериит, смешанную болезнь соединительной ткани, рассеянный склероз, миастению гравис, опсоклонус-миоклонус синдром, неврит зрительного нерва, атрофическую форму тиреоидита, пемфигус, узелковый полиартериит, полимиалгию, ревматоидный артрит, болезнь Рейтера, синдром Шегрена, височный артериит, гранулематоз Вегенера, тепловую аутоиммунную гемолитическую анемию, интерстициальный цистит, болезнь Лайма, морфею, псориаз, саркоидоз, склеродермию, язвенный колит и витилиго.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения заболеваний гиперчувствительности, опосредованных Т-клетками, имеющих воспалительный компонент. Такие состояния включают контактную гиперчувствительность, контактный дерматит (в том числе вызванный ядовитым плющом), уртикарию, кожные аллергии, респираторные аллергии (сенную лихорадку, аллергический ринит) и глютеную энтеропатию (целиакию).

Другие воспалительные состояния, которые можно лечить соединениями по настоящему изобретению, включают, например, аппендицит, дерматит, дерматомиозит, эндокардит, фиброзит, гингивит, глоссит, гепатит, суппуративный гидраденит, ирит, ларингит, мастит, миокардит, нефрит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, пневмонит, простатит,

пиелонефрит и стоматит, отторжение трансплантата (включая отторжение трансплантата органов, таких как почки, печень, сердце, легкие, поджелудочная железа (например, клетки островков Лангерганса), костный мозг, роговица, кожные аллотрансплантаты, кожные гомотрансплантаты и ксенотрансплантаты сердечного клапана, сывороточная болезнь и синдром трансплантат против хозяина), острый панкреатит, хронический панкреатит, острый респираторный дистресс-синдром, синдром Сезари, врожденную гиперплазию надпочечников, подострый тиреоидит, гиперкальциемию, связанную со злокачественной опухолью, пемфигус, буллезный герпетиформный дерматит, тяжелую мультиформную эритему, эксфолиативный дерматит, себорейный дерматит, сезонный или круглогодичный аллергический ринит, бронхиальную астму, контактный дерматит, атопический дерматит, реакции гиперчувствительности к лекарственным препаратам, аллергический конъюнктивит, кератит, опоясывающий лишай, офтальмию, ирит и иридоциклит, хориоретинит, неврит глазного нерва, симптоматический саркоидоз, химиотерапию молниеносного или диссеминированного туберкулеза легких, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру у взрослых, вторичную тромбоцитопению у взрослых, приобретенную (аутоиммунную) гемолитическую анемию, лейкоз и лимфомы у взрослых, острый лейкоз у детей, регионарный энтерит, аутоиммунный васкулит, рассеянный склероз, хроническую обструктивную болезнь легких, отторжение трансплантата солидных органов, сепсис. Предпочтительные способы лечения включают лечение отторжения трансплантата, ревматоидный артрит, псориатического артрита, рассеянного склероза, диабета типа 1, астмы, воспалительного заболевания кишечника, системной красной волчанки, псориаза, хронического заболевания легких и воспаления, сопровождающего инфекционные заболевания (например, сепсис). В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению могут использоваться для лечения астмы.

Примеры раковых заболеваний и состояний, при которых соединения по настоящему изобретению могут оказывать потенциально благоприятные противоопухолевые эффекты, включают,

не ограничиваясь этим, раковые заболевания легких, кости, поджелудочной железы, кожи, головы, шеи, матки, яичников, желудка, толстого кишечника, молочной железы, пищевода, тонкого кишечника, органов пищеварительного тракта, эндокринной системы, щитовидной железы, паращитовидной железы, надпочечников, уретры, предстательной железы, полового члена, яичка, мочеточников, мочевого пузыря, почек или печени; рак прямой кишки; рак анальной области; карциному фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки, влагалища, вульвы, почечной лоханки, почечноклеточный рак; саркому мягких тканей; миксому; рабдомиому; фиброму; липому; тератому; холангиокарциному; гепатобластому; ангиосаркому; гемангиому; гепатому; фибросаркому; хондросаркому; миелому; хронический или острый лейкоз; лимфоцитарные лимфомы; первичную лимфому ЦНС; новообразования ЦНС; опухоли спинного мозга; плоскоклеточные карциномы; синовиальную саркому; злокачественные плевральные мезотелиомы; гликому ствола мозга; аденому гипофиза; аденому бронха; хондроматозную гамартому; мезотелиому; болезнь Ходжкина или комбинацию одного или нескольких из вышеперечисленных видов рака.

Следовательно, настоящее изобретение относится к способу лечения или снижения тяжести раковых заболеваний, выбранных из группы, состоящей из опухоли головного мозга (глиомы), глиобластомы, астроцитомы, мультиформной глиобластомы, синдрома Баннаяна-Зонана, болезни Коудена, болезни Лермитта-Дуклоса, опухоли Вильма, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, эпендимомы, медуллобластомы, опухолей головы и шеи, почки, печени, меланомы, яичника, поджелудочной железы, аденокарциномы, протоковой аденокарциномы, аденосквамозной карциномы, ацинарно-клеточной карциномы, глюкагономы, инсулиномы, злокачественной опухоли предстательной железы, саркомы, остеосаркомы, гигантоклеточной опухоли кости, рака щитовидной железы, Т-клеточного лимфобластного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического нейтрофильного лейкоза, острого Т-клеточного лимфобластного лейкоза, плазмоцитомы, иммунобластной

крупноклеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, множественной миеломы, мегакариобластного лейкоза, множественной миеломы, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза, злокачественной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, Т-клеточной лимфобластной лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы, нейробластомы, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака шейки матки, рака эндометрия, рака почек, мезотелиомы, рака пищевода, рака слюнной железы, гепатоцеллюлярного рака, рака желудка, рака носоглотки, рака щеки, рака ротовой полости, GIST (желудочно-кишечной стромальной опухоли) и рак яичка. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения солидных или жидких опухолей. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения саркомы, рака молочной железы, колоректального рака, рака органов желудочно-кишечного тракта, меланомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), светлоклеточной почечноклеточной карциномы (RCC), лимфомы, плоскоклеточной карцинома головы и шеи (SCCHN), гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) и/или неходжкинской лимфомы (NHL). Соответственно, настоящее изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести предраковых заболеваний у млекопитающего, включая человека, где предраковое заболевание выбрано из: цервикальной интраэпителиальной неоплазии, моноклональной гаммапатии неопределенного значения (MGUS), миелодиспластического синдрома, апластической анемии, поражения шейки матки, невуса кожи (премеланомы), простатической интраэпителиальной (внутрипротоковой) неоплазии (PIN), внутрипротоковой карциномы (DCIS), полипов толстого кишечника и тяжелого гепатита или цирроза.

В одном аспекте человек имеет солидную опухоль. В одном аспекте опухоль выбрана из злокачественных опухолей головы и шеи, рака желудка, меланомы, почечноклеточной карциномы (RCC), рака пищевода, немелкоклеточного рака легкого, рака предстательной железы, колоректального рака, рака яичников и рака поджелудочной железы. В одном аспекте у человека имеет

место одно или несколько из следующих заболеваний: колоректальный рак (CRC), рак пищевода, шейки матки, мочевого пузыря, молочной железы, злокачественные опухоли головы и шеи, рак яичника, меланома, почечноклеточная карцинома (RCC), плоскоклеточная ЕС, немелкоклеточная карцинома легкого, мезотелиома и рак предстательной железы. В еще одном аспекте у человека имеет место жидкая опухоль, такая как диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (DLBCL), множественная миелома, хронический лимфобластный лейкоз (CLL), фолликулярная лимфома, острый миелоидный лейкоз и хронический миелолейкоз.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению могут быть пригодны для лечения рака кожи (например, немеланомного рака кожи, плоскоклеточной карциномы, базальноклеточной карциномы) или актинического кератоза. В дополнение к локальному эффекту с элиминацией поверхностных раков кожи соединения по настоящему изобретению могут предупреждать развитие последующего рака кожи и предракового актинического кератоза у пациентов, получавших лечение.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть пригодны в лечении одного или более заболеваний, поражающих млекопитающих, которые характеризуются клеточной пролиферацией в области поражений, связанных с неоваскуляризацией и/или сосудистой проницаемостью, включая пролиферативные заболевания кровеносных сосудов, в том числе, артрит (ревматоидный артрит) и рестеноз; фиброзные расстройства, в том числе, цирроз печени и атеросклероз; мезангиальные пролиферативные заболевания включают гломерулонефрит, диабетическую нефропатию, злокачественный нефросклероз, тромботические микроангиопатии, пролиферативные ретинопатии, отторжение трансплантата и гломерулопатии; и метаболические расстройства включают псориаз, сахарный диабет, хроническое заживление ран, воспаление и нейродегенеративные заболевания.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в лечении нейродегенеративных заболеваний. Типичные нейродегенеративные заболевания включают, не ограничиваясь этим, рассеянный склероз, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера,

болезнь Паркинсона, амиотрофический боковой склероз (ALS).

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в лечении инфекционного заболевания, которое представляет любое заболевание, вызванное или совпадающее с заражением патогеном. В широком смысле патогены определяются как любые виды микроорганизмов, чужеродные для среды человеческих тканей. К числу распространенных болезнетворных патогенов относятся бактерии (многие, такие как возбудитель туберкулеза), вирусы (многие, такие как HBV, ВИЧ, вирус гриппа) и паразитические простейшие (например, *P. falciparum*, вызывающие малярию). Соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения инфекционных заболеваний, вызванных бактериями, таких как туберкулез (*Mycobacterium tuberculosis*), хламидиоз, туляремия (*Francisella tularensis*), плазмодийная инфекция или инфекции, вызванные ДНК- или РНК-содержащими вирусами. Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения инфекционных заболеваний, вызванных семействами ДНК-содержащих вирусов: Herpesviridae (вирус простого герпеса типа 1, ассоциированный с саркомой Капоши вирус, и вирус Эпштейна-Барра), Papillomaviridae (вирус папилломы человека), аденовирус и Herpadnaviridae (вирус гепатита В). Примеры семейств РНК-содержащих вирусов включают Retroviridae (вирус иммунодефицита человека), Flaviviridae (вирус лихорадки денге, вирус гепатита С), Orthomyxoviridae (вирус гриппа) и Coronaviridae (коронавирус человека и коронавирус, возбудитель SARS).

Соединения по настоящему изобретению можно использовать самостоятельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами. В качестве модуляторов иммунного ответа соединения по настоящему изобретению также можно использовать в монотерапии или использовать в комбинации с другим терапевтическим агентом в лечении заболеваний и состояний, при которых модуляция STING является полезной. Следовательно, комбинированная терапия по настоящему изобретению включает введение соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного другого терапевтически активного агента. В одном варианте осуществления комбинированная терапия по

настоящему изобретению включает введение, по меньшей мере, одного соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли и, по меньшей мере, одного другого терапевтического агента. Соединение(я) формулы (I-N), (I-P) или (I) и его фармацевтически приемлемые соли, и другой терапевтический агент(ы) можно вводить вместе в одной фармацевтической композиции или по отдельности, и при введении по отдельности это может проходить одновременно или последовательно в любом порядке. Количество соединения(й) формулы (I-N), (I-P) или (I) и их фармацевтически приемлемых солей и другого терапевтического агента(ов) и относительные временные интервалы введения выбирают для достижения желаемого комбинированного терапевтического эффекта. Таким образом, в следующем аспекте обеспечивается комбинация, включающая соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и один или более других терапевтических агентов.

Соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами, которые могут быть пригодны в профилактике или лечении аллергических заболеваний, воспалительных заболеваний или аутоиммунных заболеваний, например, такими как иммунотерапевтические препараты на основе антигенов, антигистаминные препараты, стероиды, НПВС, бронходилататоры (например, бета-2-агонисты, адренергические агонисты, антихолинергические средства, теofilлин), метотрексат, модуляторы лейкотриенов и аналогичные агенты; препараты на основе моноклональных антител, такие как анти-IgE, анти-TNG, анти-IL-5, анти-IL-6, анти-IL-12, анти-IL-1 и подобные агенты; рецепторные препараты, например, этанерцепт и аналогичные средства; неспецифические иммунотерапевтические агенты на основе антигенов (например, интерферон или другие цитокины/хемокины, модуляторы рецепторов цитокинов/хемокинов, агонисты или антагонисты цитокинов, агонисты TLR и аналогичные агенты).

Соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) и их

фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации с лучевой терапией и/или хирургическим вмешательством и/или, по меньшей мере, одним другим терапевтическим агентом, который может быть пригоден в лечении рака и предраковых заболеваний. Любой противоопухолевый агент, который обладает активностью в отношении чувствительной опухоли, подлежащей лечению, может быть использован в комбинации. Типичные противоопухолевые агенты, пригодные в настоящем изобретении, включают антимиотические агенты, такие как дитерпеноиды и алкалоиды барвинка; координационные комплексы платины; алкилирующие агенты, такие как азотистые иприты, оксазафосфорины, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены; антибиотические агенты, такие как антрациклины, актиномицины и блеомицины; ингибиторы топоизомеразы II, такие как эпиподофиллотоксины; антиметаболиты, такие как пуриновые и пиримидиновые аналоги и антифолатные соединения; ингибиторы топоизомеразы I, такие как камптотецины; гормоны и аналоги гормонов; ингибиторы путей сигнальной трансдукции; антиангиогенные препараты на основе ингибиторов нерцепторной тирозинкиназы; иммунотерапевтические агенты; проапоптотические агенты; и ингибиторы сигналов клеточного цикла, иммуно-онкологические агенты и иммуностимулирующие агенты.

Антимиотические или антимиотические агенты представляют фазоспецифические агенты, активные против микротрубочек опухолевых клеток во время М-фазы или фазы митоза клеточного цикла. Примеры антимиотических агентов включают, не ограничиваясь этим, дитерпеноиды и алкалоиды барвинка.

Дитерпеноиды, которые получены из природных источников, являются фазоспецифическими противоопухолевыми агентами, которые действуют в фазах G2/M клеточного цикла. Полагается, что дитерпеноиды стабилизируют субъединицу β -тубулина микротрубочек посредством связывания с этим белком. Затем разборка белка ингибируется, и митоз останавливается, и следует гибель клетки. Примеры дитерпеноидов включают, не ограничиваясь этим, паклитаксел и его аналог доцетаксел.

Паклитаксел, $5\beta, 20$ -эпокси- $1, 2\alpha, 4, 7\beta, 10\beta, 13\alpha$ -гексагидрокситакс-11-ен-9-он 4,10-диацетат-2-бензоат-13-сложный эфир с (2R, 3S)-N-бензоил-3-фенилизосерином, представляет собой природный дитерпеновый продукт, выделенный из Тихоокеанского тисового дерева (*Taxus brevifolia*), и является коммерчески доступным в виде инъекционного раствора TAXOL®. Он представляет член таксанового семейства терпенов. Паклитаксел был одобрен для клинического применения в лечении рефрактерного рака яичников в Соединенных Штатах (Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64: 583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111: 273, 1989) и для лечения рака молочной железы (Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83: 1797, 1991). Он является потенциальным кандидатом для лечения новообразований кожи (Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46) и карциномы головы и шеи (Forastire et al., *Semin. Oncol.*, 20:56, 1990). Соединение также показывает активность в лечении поликистозных заболеваний почек (Woo et al., *Nature*, 368: 750, 1994), рака легкого и малярии. Лечение пациентов паклитакселом приводит к супрессии костного мозга (множественные клеточные линии, Ignoff R.J. et al., *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998), связанной с продолжительностью введения выше пороговой концентрации (50 нм) (Kearns C.M. et al Kearns, C.M. et al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995).

Доцетаксел, (2R, 3S)-N-карбокسي-3-фенилизосерин, N-трет-бутиловый эфир, 13-сложный эфир с 5β -20-эпокси- $1, 2\alpha, 4, 7\alpha, 10\beta, 13\alpha$ -гексагидрокситакс-11-ен-9-он 4-ацетат-2-бензоатом тригидратом; коммерчески доступен в виде инъекционного раствора TAXOTERE®. Доцетаксел показан для лечения рака молочной железы. Доцетаксел является полусинтетическим производным паклитаксела q.v., полученным с использованием природного предшественника 10-деацетилбаккатина III, экстрагированного из европейского желтого дерева.

Алкалоиды барвинка являются фазоспецифическими противоопухолевыми агентами, полученными из растения барвинка розового. Алкалоиды барвинка воздействуют на M-фазу (митоз) клеточного цикла посредством специфического связывания с

тубулином. Следовательно, связанная молекула тубулина не может полимеризоваться в микротрубочки. Полагается, что митоз останавливается в метафазе с последующей гибелью клетки. Примеры алкалоидов барвинка включают, не ограничиваясь этим, винбластин, винкристин и винорелбин.

Винбластин, винкалейкобластин сульфат, коммерчески доступен как препарат VELBAN® в виде инъекционного раствора. Несмотря на возможное показание в качестве терапии второй линии для различных солидных опухолей, в первую очередь он рекомендован для лечения рака яичка и различных лимфом, включая болезнь Ходжкина; лимфоцитарные и гистиоцитарные лимфомы. Миелосуппрессия является побочным эффектом, ограничивающим дозу винбластина.

Винкристин, винкалейкобластин, 22-оксосульфат, коммерчески доступен как ONCOVIN® в виде инъекционного раствора. Винкристин показан для лечения острых лейкозов, а также нашел применение в схемах лечения злокачественных ходжкинской и неходжкинской лимфом. Алоpecia и неврологические эффекты являются наиболее распространенным побочным эффектом винкрестина и в меньшей степени возникают миелосуппрессия и мукозит желудочно-кишечного тракта.

Винорелбин, 3',4'-дидегидро-4'-дезоксис-С'-норвинкалейкобластин [R-(R*,R*)-2,3-дигидроксибутандиоат (1:2) (соль)], коммерчески доступный в виде инъекционного раствора винорелбина тартрата (NAVELBINE®), представляет собой полусинтетический алкалоид барвинка. Винорелбин показан для применения в качестве самостоятельного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами, такими как цисплатин, для лечения различных солидных опухолей, в частности, немелкоклеточного рака легкого, рака молочной железы на поздних стадиях и гормон-рефрактерного рака предстательной железы. Миелосуппрессия является наиболее распространенным ограничивающим дозу побочным эффектом винорелбина.

Координационные комплексы платины являются нефазоспецифическими противоопухолевыми агентами, которые

взаимодействуют с ДНК. Платиновые комплексы поступают в опухолевые клетки, подвергаются гидратации и образуют внутри- и межцепочечные поперечные связи с ДНК, вызывая губительные для опухоли биологические эффекты. Примеры координационных комплексов платины включают, не ограничиваясь этим, цисплатин и карбоплатин.

Цисплатин, цис-диаминдихлорплатина, коммерчески доступен в виде инъекционного раствора PLATINOL®. Цисплатин прежде всего показан для лечения метастатического рака яичка и рака яичников и рака мочевого пузыря на поздних стадиях.

Карбоплатин, платина, диамин [1,1-циклобутан-дикарбоксилат (2-)-0,0'] коммерчески доступен как PARAPLATIN® в виде инъекционного раствора. Карбоплатин в основном показан в качестве первой и второй линии лечения карциномы яичников на поздних стадиях.

Алкилирующие агенты представляют собой нефазоспецифические противоопухолевые агенты и сильные электрофилы. Обычно алкилирующие агенты образуют ковалентные связи, посредством алкилирования, с ДНК через нуклеофильные группы молекулы ДНК, такие как фосфатная, амино, сульфгидрильная, гидроксильная, карбоксильная и имидазольная группы. Такое алкилирование нарушает функцию нуклеиновой кислоты, приводя к гибели клеток. Примеры алкилирующих агентов включают, не ограничиваясь этим, азотистые иприты, такие как циклофосфамид, мелфалан и хлорамбуцил; алкилсульфонаты, такие как бусульфан; нитрозомочевины, такие как кармустин; и триазены, такие как дакарбазин.

Циклофосфамид, 2-оксид 2-бис [2-хлорэтил) амино] тетрагидро-2Н-1,3,2-оксазафосфорина моногидрат, коммерчески доступен в виде инъекционного раствора или таблеток как CYTOXAN®. Циклофосфамид показан в качестве самостоятельного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами при лечении злокачественных лимфом, множественной миеломы и лейкозов.

Мелфалан, 4- [бис (2-хлорэтил) амино] -L-фенилаланин, коммерчески доступен в виде инъекционного раствора или таблеток

в виде ALKERAN®. Мелфалан показан для паллиативного лечения множественной миеломы и неоперабельной эпителиальной карциномы яичника. Супрессия костного мозга является наиболее распространенным побочным эффектом мелфалана, который ограничивает его дозу.

Хлорамбуцил, 4- [бис (2-хлорэтил) амино] бензолбутановая кислота, коммерчески доступен в виде таблеток LEUKERAN®. Хлорамбуцил показан для паллиативного лечения хронического лимфатического лейкоза и злокачественных лимфом, таких как лимфосаркома, гигантклеточная фолликулярная лимфома и болезнь Ходжкина.

Бусульфан, 1,4-бутандиола диметансульфонат, коммерчески доступен в виде таблеток MYLERAN®. Бусульфан показан для паллиативного лечения хронического миелогенного лейкоза.

Кармустин, 1,3- [бис (2-хлорэтил) -1-нитрозомочевина, коммерчески доступен в виде отдельных ампул лиофилизованного препарата как ViCNU®. Кармустин показан для паллиативного лечения в виде самостоятельного агента или в комбинации с другими агентами опухолей головного мозга, множественной миеломы, болезни Ходжкина и неходжинских лимфом.

Дакарбазин, 5- (3,3-диметил-1-триазено) имидазол-4-карбоксамид, коммерчески доступен в виде отдельных ампул с материалом как DTIC-Dome®. Дакарбазин показан для лечения метастатической злокачественной меланомы и в комбинации с другими агентами для второй линии лечения болезни Ходжкина.

Антибиотические противоопухолевые агенты являются нефазоспецифическими агентами, которые связываются или интеркалируют в ДНК. Обычно, в результате такое действие приводит к образованию стабильных комплексов с ДНК или разрыву цепей ДНК, что нарушает обычную функцию нуклеиновых кислот, приводя к гибели клеток. Примеры антибиотических противоопухолевых агентов включают, не ограничиваясь этим, актиномицины, такие как дактиномицин, антроциклины, такие как даунорубин и доксорубин; и блеомицины.

Дактиномицин, известный также как актиномицин D,

коммерчески доступен в инъекционной форме в виде COSMEGEN®. Дактиномицин показан для лечения опухоли Вильмса и рабдомиосаркомы.

Даунорубицин, (8S-цис-) -8-ацетил-10-[(3-амино-2,3,6-тридеокси-α-L-ликсогоксопиранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-5,12-нафтацендиона гидрохлорид, является коммерчески доступным в виде липосомной инъекционной формы как DAUNOXOME® или в виде инъекционного препарата как CERUBIDINE®. Даунорубицин показан для индукции ремиссии при лечении острого нелимфоцитарного лейкоза и ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши на поздних стадиях.

Доксорубицин, (8S,10S)-10-[(3-амино-2,3,6-тридеокси-α-L-ликсогоксопиранозил)окси]-8-гликолоил-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-5,12-нафтацендиона гидрохлорид, коммерчески доступен в виде инъекционной формы как RUBEX® или ADRIAMYCIN RDF®. Доксорубицин в основном показан для лечения острого лимфобластного лейкоза и острого миелобластного лейкоза, а также как полезный компонент при лечении некоторых солидных опухолей и лимфом.

Блеомицин, смесь цитотоксичных гликопептидных антибиотиков, выделенных из штамма *Streptomyces verticillus*, коммерчески доступен как BLENOXANE®. Блеомицин показан в качестве паллиативного лечения, в виде самостоятельного агента или в комбинации с другими агентами, плоскоклеточной карциномы, лимфом и карцином яичка.

Ингибиторы топоизомеразы II включают, не ограничиваясь этим, эпиподофиллотоксины. Эпиподофиллотоксины являются фазоспецифическими противоопухолевыми агентами, полученными из растения мандрагоры. Эпиподофиллотоксины обычно воздействуют на клетки в S- и G2-фазе клеточного цикла посредством образования третичных комплексов с топоизомеразой II и ДНК, вызывая разрывы цепей ДНК. Разрывы цепей накапливаются, и следует гибель клеток. Примеры эпиподофиллотоксинов включают, не ограничиваясь этим, этопозид и тенипозид.

Этопозид, 4'-деметилэпиподофиллотоксин 9-[4,6-O-R) этилиден-β-

D-глюкопиранозид] коммерчески доступен в виде инъекционного раствора или капсул как VePESID® и обычно известен как VP-16. Этопозид показан в качестве самостоятельного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами в лечении рака яичка и немелкоклеточного рака легких.

Тенипозид, 4'-деметилэпиподофиллотоксин 9-[4,6-0-(R)-тенилиден-β-D-глюкопиранозид], коммерчески доступен в виде инъекционного раствора как VUMON® и обычно известен как VM-26. Тенипозид показан в качестве самостоятельного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами в лечении острого лейкоза у детей.

Противоопухолевые агенты на основе антиметаболитов являются фазоспецифическими противоопухолевыми агентами, которые могут функционировать в S-фазе (синтез ДНК) клеточного цикла посредством ингибирования синтеза ДНК или ингибирования синтеза пуриновых или пиримидиновых оснований, тем самым, ограничивая синтез ДНК. Следовательно, S-фаза не протекает, и следует гибель клеток. Примеры антиметаболических противоопухолевых агентов включают, не ограничиваясь этим, фторурацил, метотрексат, цитарабин, мекаптопурин, тиогуанин и гемцитабин.

5-Фторурацил, 5-фтор-2,4-(1H,3H)-пиримидиндион коммерчески доступен как фторурацил. Введение 5-фторурацила приводит к ингибированию синтеза тимидилата, и также он включается в РНК и ДНК. Результатом обычно является гибель клеток. 5-Фторурацил показан в виде самостоятельного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами при лечении карцином молочной железы, ободочной кишки, прямой кишки, желудка и поджелудочной железы. Другие аналоги фторпиримидинов включают 5-фтордезоксифторурацил (флордезидин) и 5-фтордезоксифторурацил монофосфат.

Цитарабин, 4-амино-1-β-D-арабинофуранозил-2(1H)-пиримидинон, коммерчески доступен как CYTOSAR-U® и обычно известен как Ara-C. Полагается, что цитарабин проявляет фазоспецифичность клеток в S-фазе посредством ингибирования элонгации цепи ДНК в результате включения цитарабина в растущую цепь ДНК. Цитарабин показан в

виде самостоятельного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами в лечении острого лейкоза. Другие аналоги цитидина включают 5-азацитидин и 2',2'-дифтордезоксцитидин (гемцитабин).

Меркаптопурин, 1,7-дигидро-6Н-пурин-6-тион моногидрат, коммерчески доступен как PURI-NETHOL®. Меркаптопурин проявляет фазоспецифичность клеток в S-фазе ингибированием синтеза ДНК по еще неопределенному механизму. Меркаптопурин показан в виде самостоятельного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами в лечении острого лейкоза. Пригодным аналогом меркаптопурина является азатиоприн.

Тиогуанин, 2-амино-1,7-дигидро-6Н-пурин-6-тион, коммерчески доступен как TABLOID®. Тиогуанин проявляет фазоспецифичность клеток в S-фазе ингибированием синтеза ДНК по еще неопределенному механизму. Тиогуанин показан в виде самостоятельного агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами в лечении острого лейкоза. Другие аналоги пурина включают пентостатин, эритрогидроксинониладенин, флударабина фосфат и кладрибин.

Гемцитабин, 2'-дезоксидезокси-2',2'-дифторцитидина моногидрохлорид (β -изомер), коммерчески доступен как GEMZAR®. Гемцитабин проявляет фазоспецифичность клеток в S-фазе посредством блокирования продвижения клеток через границу G1/S-фаз. Гемцитабин показан в комбинации с цисплатином при лечении локально продвинутого немелкоклеточного рака легких и в виде самостоятельного средства при лечении локально продвинутого рака поджелудочной железы.

Метотрексат, N-[4-[[(2,4-диамино-6-птеридинил) метил] метиламино] бензоил] -L-глутаминовая кислота, коммерчески доступен как метотрексат натрия. Метотрексат проявляет фазоспецифические эффекты для клеток, особенно в S-фазе, посредством ингибирования синтеза, репарации и/или репликации ДНК через ингибирование дигидрофолатредуктазы, которая необходима для синтеза пуриновых нуклеотидов и тимидилата. Метотрексат показан в качестве самостоятельного

агента или в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами в лечении хориокарциномы, менингеальной лейкемии, неходжинской лимфомы и карцином молочной железы, головы, шеи, яичников и мочевого пузыря.

Камптотецины, включающие камптотецин и производные камптотецина, доступны или находятся на стадии разработки в качестве ингибиторов топоизомеразы I. Полагается, что цитотоксическая активность камптотецинов связана с его ингибирующей активностью для топоизомеразы I. Примеры камптотецинов включают, не ограничиваясь этим, иринотекан, топотекан и различные оптические формы 7-(4-метилпиперазино-метил)-10,11-этилендиокси-20-камптотецина, описанного ниже.

Иринотекан, (4S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-9-[(4-пиперидинопиперидино)карбонилокси]-1Н-пирано[3',4',6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14-(4Н,12Н)дион HCl, коммерчески доступен в виде инъекционного раствора CAMPTOSAR®. Иринотекан является производным камптотецина, которое связывается, наряду с его активным метаболитом SN-38, с комплексом топоизомеразы I-ДНК. Полагается, что цитотоксичность проявляется в результате необратимых разрывов двойных цепей, вызываемых взаимодействием комплекса топоизомеразы I-ДНК-иринотекан или SN-38 с ферментами репликации. Иринотекан показан для лечения метастатического рака ободочной кишки или прямой кишки.

Топотекан, (S)-10-[(диметиламино)метил]-4-этил-4,9-дигидрокси-1Н-пирано[3',4',6,7]индолизино[1,2-b]хинолин-3,14-(4Н,12Н)дион моногидрохлорид, коммерчески доступен в виде инъекционного раствора NUSAMTIN®. Топотекан является производным камптотецина, которое связывается с комплексом топоизомеразы I-ДНК и предотвращает повторное лигирование разрывов одиночных цепей, вызванное топоизомеразой I в ответ на торсионную деформацию молекулы ДНК. Топотекан показан в качестве второй линии лечения метастатической карциномы яичников и мелкоклеточного рака легких.

Гормоны и аналоги гормонов являются пригодными соединениями

для лечения злокачественных заболеваний, при которых имеется взаимосвязь между гормоном(и) и ростом, и/или отсутствием роста злокачественной опухоли. Примеры гормонов и аналогов гормонов, пригодных для лечения рака, включают, не ограничиваясь этим, аденокортикостероиды, такие как преднизон и преднизолон, которые пригодны в лечении злокачественной лимфомы и острого лейкоза у детей; аминоклотиетимид и другие ингибиторы ароматазы, такие как анастрозол, летразол, воразол и эксеместан, пригодные для лечения аденокортикальной карциномы и гормон-зависимой карциномы молочной железы, имеющей эстрогеновые рецепторы; прогестрины, такие как мегестрола ацетат, пригодные для лечения гормон-зависимого рака молочной железы и карциномы эндометрия; эстрогены, андрогены и антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, ципротерона ацетат, и 5 α -редуктазы, такие как финастерид и дутастерид, пригодные для лечения карциномы предстательной железы и доброкачественной гипертрофии предстательной железы; и антиэстрогены, такие как тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, а также селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERMS), описанные в патентах США № 5681835, 5877219 и 6207716, пригодные для лечения гормон-зависимой карциномы молочной железы и других чувствительных злокачественных опухолей; и гонадотропин-рилизинг гормон (GnRH) и его аналоги, которые стимулируют высвобождение лютинизирующего гормона (LH) и/или фолликулостимулирующего гормона (FSH), для лечения карциномы предстательной железы, например, агонисты и антагонисты LHRH, такие как гозерелина ацетат и леупролид.

Ингибиторы путей сигнальной трансдукции представляют ингибиторы, которые блокируют или ингибируют химический процесс, который вызывает внутриклеточные изменения. Как здесь используются, данным изменением является пролиферация или дифференцировка клеток. Ингибиторы сигнальной трансдукции, пригодные в настоящем изобретении, включают ингибиторы сигнальных путей рецепторных тирозинкиназ, нерепторных тирозинкиназ, блокаторы SH2/SH домена, серин/треонинкиназы,

фосфотидилинозит-3-киназы, миоинозитола, и онкогены Ras.

Некоторые протеинтирозинкиназы катализируют фосфорилирование специфических тирозильных остатков в различных белках, участвующих в регуляции роста клеток. Такие протеинтирозинкиназы в широком смысле подразделяются на рецепторные и нерцепторные киназы.

Рецепторные тирозинкиназы представляют трансмембранные белки, имеющие внеклеточный лиганд-связывающий домен, трансмембранный домен и тирозинкиназный домен. Рецепторные тирозинкиназы участвуют в регуляции клеточного роста и обычно называются рецепторами факторов роста. Показано, что несоответствующая или неконтролируемая активация многих из данных киназ, т.е. аберрантная активность киназного рецептора факторов роста, например, за счет сверхэкспрессии или мутации, приводит в результате к неконтролируемому росту клеток. Следовательно, аберрантная активность таких киназ связана со злокачественным ростом ткани. Соответственно, ингибиторы таких киназ могут обеспечить способы лечения рака. Рецепторы факторов роста включают, например, рецептор эпидермального фактора роста (EGFr), рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFr), erbB2, erbB4, рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFr), тирозинкиназу с доменами гомологии с иммуноглобулином и эпидермальным фактором роста (TIE-2), рецептор инсулинового фактора роста-I (IGFI), рецептор колониестимулирующего фактора роста макрофагов (cfms), BTK, ckit, cmet, рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), рецепторы Trk (TrkA, TrkB и TrkC), рецепторы эфрина (eph) и протоонкоген RET. Некоторые ингибиторы рецепторов факторов роста находятся на стадии разработки и включают антагонисты лигандов, антитела, ингибиторы тирозинкиназы и антисмысловые олигонуклеотиды. Рецепторы факторов роста и агенты, которые ингибируют функцию рецепторов факторов роста, описаны, например, в публикации Kath, John C, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al. DDT Vol 2, No 2 февраль 1997; и Lofts, F. J. et al., «Growth factor receptors as targets», New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994,

London.

Тирозинкиназы, которые не являются киназами рецепторов факторов роста, называются нерцепторными тирозинкиназами. Нерцепторные тирозинкиназы для применения в настоящем изобретении, которые являются мишенями или потенциальными мишенями противоопухолевых лекарственных средств, включают cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (фокальная адгезионная киназа), тирозинкиназа Брутона и Vcr-Abl. Такие нерцепторные киназы и агенты, которые ингибируют функцию нерцепторных тирозинкиназ, описаны в публикации Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465-80; и Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*, 15:371-404.

Блокаторы SH2/SH3-доменов представляют агенты, которые разрушают связывание SH2- или SH3-домена в широком ряду ферментов или белков-адаптеров, включая субъединицу p85 PI3-K, киназы семейства Src, адаптерные молекулы (Shc, Crk, Nek, Grb2) и Ras-GAP. SH2/SH3-домены в качестве мишени для противоопухолевых лекарственных средств описаны Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 34(3) 125-32.

Ингибиторы серин/треониновых киназ, включают блокаторы каскада киназы MAP, в том числе блокаторы киназ Raf (rafk), митоген-активируемых или активируемых внеклеточными стимулами киназ (MEK-азы) и активируемых внеклеточными стимулами киназ (ERK-азы); и блокаторы членов семейства протеинкиназы C, включающие блокаторы PKC (альфа, бета, гамма, эпсилон, мю, лямбда, йота, зета), семейство киназ IкВ (IKKa, IKKb), семейство киназ PKB, члены семейства киназы act и рецепторные киназы TGF-бета. Такие серин/треониновые киназы и их ингибиторы описаны в публикациях Yamamoto T., Taya S., Kaibuchi K., (1999), *Journal of Biochemistry*, 126 (5) 799-803; Brodt P., Samani A., and Navab R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60, 1101-1107; Massague J., Weis-Garcia F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip P.A., Harris A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey K. et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*,

(10), 2000, 223-226; патенте США 6268391; и Martinez-Iacasi L. et al., *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Ингибиторы членов семейства фосфотидилинозит-3-киназы, включающие блокаторы киназы РВ, АТМ, ДНК-РК и Ку, также могут быть пригодными в настоящем изобретении. Такие киназы описаны Abraham R.T. (1996), в *Current Opinion in Immunology*, 8 (3) 412-8; Canman C.E., Lim D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; и Zhong H. et al., *Cancer Res.*, (2000) 60(6), 1541-1545.

Также пригодными в настоящем изобретении являются ингибиторы сигнальных путей миоинозитола, такие как блокаторы фосфолипазы С и аналоги миоинозитола. Такие ингибиторы сигнальных путей описаны Powis G. and Kozzikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed.*, Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Еще одной группой ингибиторов путей сигнальной трансдукции являются ингибиторы онкогена Ras. Такие ингибиторы включают ингибиторы фарнезилтрансферазы, геранилгеранилтрансферазы и протеазы СААХ, а также антисмысловые олигонуклеотиды, рибозимы и иммунотерапевтические агенты. Показано, что такие ингибиторы блокируют активацию ras в клетках, содержащих мутантные ras дикого типа, функционируя, тем самым, в качестве антипролиферирующих агентов. Ингибирование онкогена Ras обсуждается в публикациях Scharovsky O.G., Rozados V.R., Gervasoni S.I. Matar P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology* 9(2) 99-102; и *BioChim. Biophys. Acta*, (1999) 1423 (3): 1930.

Как указывалось выше, антагонисты на основе антител для связывания лиганда рецепторных киназ также могут служить в качестве ингибиторов сигнальной трансдукции. Данная группа ингибиторов путей сигнальной трансдукции включает использование гуманизированных антител к внеклеточному лиганд-связывающему домену рецепторных тирозинкиназ. Например, специфическое антитело к EGFR Imclone C225 (см. Green M.C. et al., *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000),

26(4), 269286); Herceptin(r) erbB2 антитела (см. Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); и специфическое антитело к VEGFR 22CB (см. Brekken R.A. et al., Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

Антиангиогенные терапевтические агенты, включая нерецепторную киназу MEK, также могут быть пригодными в настоящем изобретении. Антиангиогенные агенты, такие как агенты, которые ингибируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов (например, антитела против фактора роста эндотелия сосудов, бевацизумаб [Avastin™] и соединения, которые функционируют другими механизмами (например, линомид, ингибиторы функции интегрин $\alpha v \beta 3$, эндостатина и ангиостатина).

Агенты, используемые в иммунотерапевтических схемах, также могут быть пригодными в комбинации с соединениями формулы (I-N), (I-P) или (I). Иммунотерапевтические подходы, включая, например, методы ex-vivo и in-vivo, для повышения иммуногенности опухолевых клеток у пациентов, такие как трансфекция цитокинами, такими как интерлейкин 2, интерлейкин 4 или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, подходят для снижения активности Т-клеток, подходы, в которых используются трансфицированные иммунные клетки, такие как цитокин-трансфицированные дендритные клетки, подходы, в которых используются цитокин-трансфицированные линии опухолевых клеток и подходы с использованием антиидиотипических антител.

Терапевтические агенты, используемые в проапоптотических схемах (например, антисмысловые олигонуклеотиды bcl-2), также можно использовать в комбинации по настоящему изобретению.

Ингибиторы сигнальных путей клеточного цикла ингибируют молекулы, участвующие в регуляции клеточного цикла. Семейство протеинкиназ, называемое циклинзависимыми киназами (CDK-азы), и их взаимодействие с семейством белков, называемых циклинами, регулирует продвижение через клеточный цикл эукариот.

Координация активации и инактивации различных циклин/CDK-комплексов необходима для нормального продвижения через клеточный цикл. На стадии разработки находится несколько ингибиторов сигнальных путей клеточного цикла. В частности, примеры циклинзависимых киназ, включая CDK2, CDK4 и CDK6, и их ингибиторы описаны, например, в публикации Rosania et al., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (2): 215-230.

В одном варианте осуществления комбинация по настоящему изобретению включает соединение формулы (I-N), (I-P) или (I), и/или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, один противоопухолевый агент, выбранный из группы, состоящей из антимицротрубочковых агентов, координационных комплексов платины, алкилирующих агентов, антибиотических агентов, ингибиторов топоизомеразы II, антиметаболитов, ингибиторов топоизомеразы I, гормонов и аналогов гормонов, ингибиторов путей сигнальной трансдукции, ангиогенных агентов на основе ингибиторов нерцепторных тирозинкиназ, иммунотерапевтических агентов, проапоптотических агентов и ингибиторов сигнальных путей клеточного цикла.

В одном варианте осуществления комбинация по настоящему изобретению включает соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере, один противоопухолевый агент, который является антимицротрубочковым агентом, выбранным из дитерпеноидов и алкалоидов барвинка.

В дополнительном варианте осуществления, по меньшей мере, один противоопухолевый агент представляет дитерпеноид. В дополнительном варианте осуществления, по меньшей мере, один противоопухолевый агент представляет алкалоид барвинка.

В одном варианте осуществления комбинация по настоящему изобретению включает соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его соль, в частности, его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере, один противоопухолевый агент, который представляет координационный комплекс платины.

В дополнительном варианте осуществления, по меньшей мере, один противоопухолевый агент представляет паклитаксел,

карбоплатин или винорелбин. В дополнительном варианте осуществления, по меньшей мере, один противоопухолевый агент представляет карбоплатин. В дополнительном варианте осуществления, по меньшей мере, один противоопухолевый агент представляет винорелбин. В дополнительном варианте осуществления, по меньшей мере, один противоопухолевый агент представляет паклитаксел. В одном варианте осуществления комбинация по настоящему изобретению включает соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или соль, в частности, его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, один противоопухолевый агент, который является ингибитором путей сигнальной трансдукции.

В еще варианте осуществления ингибитор путей сигнальной трансдукции представляет ингибитор рецепторной киназы факторов роста VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFr, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC или c-fms. В еще одном варианте осуществления ингибитор путей сигнальной трансдукции является ингибитором серин/треониновой киназы rafk, akt или PKC-зета. В дополнительном варианте осуществления ингибитор путей сигнальной трансдукции представляет ингибитор нерецепторной тирозинкиназы, выбранной из семейства киназ src. В дополнительном варианте осуществления ингибитор путей сигнальной трансдукции является ингибитором c-src. В дополнительном варианте осуществления ингибитор путей сигнальной трансдукции является ингибитором онкогена Ras, выбранным из ингибиторов фарнезилтрансферазы и геранилгеранилтрансферазы. В дополнительном варианте осуществления ингибитор путей сигнальной трансдукции представляет ингибитор серин/треониновой киназы, выбранной из группы, состоящей из PI3K.

В дополнительном варианте осуществления ингибитор путей сигнальной трансдукции представляет двойной ингибитор EGFr/erbB2, например N-{3-хлор-4-[(3-фторбензил)окси]фенил}-6-[5-({[2-(метансульфонил)этил]амино}метил)-2-фурил]-4-хиназолинамин.

В одном варианте осуществления комбинация по настоящему изобретению включает соединение формулы (IN), (IP) или (I) или

соль, в частности его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, один противоопухолевый агент, который является ингибитором сигналов клеточного цикла. В дополнительном варианте осуществления ингибитор сигналов клеточного цикла представляет ингибитор CDK2, CDK4 или CDK6.

Дополнительные примеры других терапевтических агентов (например, противоопухолевого агента) для применения в комбинации или совместном введении с соединением формулы (I-N), (I-P) или (I), представляют иммуномодуляторы.

Как здесь используется, «иммуномодуляторы» относятся к любому соединению, включая моноклональные антитела, которые воздействуют на иммунную систему. Иммуномодуляторы могут использоваться в качестве противоопухолевых средств для лечения рака. Например, иммуномодуляторы включают, не ограничиваясь этим, антитела против CTLA-4, такие как ипилимумаб (YERVOY) и антитела против PD-1 (Опдиво/ниволумаб и Кейтруда/пембролизумаб). Другие иммуномодуляторы включают, не ограничиваясь этим, антитела к ICOS, антитела к OX-40, антитела к PD-L1, антитела к LAG3, антитела к TIM-3, антитела к 41BB и антитела к GITR.

Дополнительные примеры других терапевтических агентов (противоопухолевого агента) для применения в комбинации или совместном введении с соединением по настоящему изобретению являются агентами против PD-L1. Анти-PD-L1-антитела и способы их получения известны в данной области. Такие антитела к PD-L1 могут быть поликлональными или моноклональными и/или рекомбинантными, и/или гуманизированными. Типичные антитела PD-L1 раскрыты в патентах США № 8217149, 8383796, 8552154, 91212224 и 877108 и в публикациях заявок на патент США 20110280877, 2014/0341902 и 20130045201. Дополнительные иллюстративные антитела к PD-L1 (также называемые CD274 или B7-H1) и способы их применения раскрыты в патентах США № 7943743, 8168179 и 7595048; WO2014055897, WO2016007235 и в публикациях заявок на патент США 20130034559, 20130034559 и 20150274835. Анти-PD-L1-антитела находятся на стадии разработки в качестве иммуномодулирующих агентов или иммуномодуляторов для лечения рака.

В одном варианте осуществления анти-PD-L1-антитело представляет собой антитело, раскрытое в патенте США № 8217149. В еще одном варианте осуществления анти-PD-L1-антитело включает CDR антитела, раскрытого в патенте США № 8217149. В еще одном варианте осуществления анти-PD-L1-антитело представляет собой антитело, раскрытое в патенте США № 8779108. В еще одном варианте осуществления анти-PD-L1-антитело содержит CDR антитела, раскрытого в заявке на патент США № 8779108. В еще одном варианте осуществления анти-PD-L1-антитело представляет антитело, раскрытое в публикации заявки на патент США 20130045201. анти-PD-L1-антитело анти-PD-L1-антитело содержит CDR антитела, раскрытого в публикации заявки на патент США 20130045201. В одном варианте осуществления анти-PD-L1-антитело представляет BMS-936559 (MDX-1105), которое было описано в WO 2007/005874. В еще одном варианте осуществления анти-PD-L1-антитело представляет MPDL3280A (RG7446). В еще одном варианте осуществления анти-PD-L1-антитело представляет MEDI4736, которое является моноклональным анти-PD-L1-антителом, описанным в WO 2011/066389 и US 2013/034559. В еще одном варианте осуществления анти-PD-L1-антитело представляет TECENTRIQ™ (атезолизумаб), которое является иммунотерапевтическим препаратом против PDL1, который был одобрен в США в мае 2016 года для лечения определенных типов рака мочевого пузыря. В еще одном варианте осуществления анти-PD-L1-антитело представляет YW243.55.S70, которое является анти-PD-L1-антителом, описанным в WO 2010/077634 и патенте США № 8217149. Примеры анти-PD-L1-антител, пригодных для способов по настоящему изобретению, и способы их получения описаны в PCT WO 2010/077634, WO 2007/005874, WO 2011/066389, патенте США № 8217149 и заявке на патент США 2013/034559.

Другие примеры mAb, которые связываются с PD-L1 человека, и являются пригодными в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, описаны в WO 0201/019906, W02010/077634 A1 и US8383796. Конкретные mAb против человеческого PD-L1, пригодные в качестве антагониста PD-1 в

способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C.

Дополнительные примеры других терапевтических агентов (противоопухолевого агента) для применения в комбинации или совместном введении с соединением по настоящему изобретению представляют антагонист PD-1.

«Антагонист PD-1» означает любое химическое соединение или биологическую молекулу, которые блокируют связывание PD-L1, экспрессированного в раковой клетке, с PD-1, экспрессированного в иммунной клетке (Т-клетке, В-клетке или NKT-клетке) и предпочтительно также блокируют связывание PD-L2, экспрессированного в раковой клетке, с экспрессированным в иммунной клетке PD-1. Альтернативные названия или синонимы для PD-1 и его лигандов включают: PDCD1, PD1, CD279 и SLEB2 для PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 и B7-H для PD-L1; и PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc и CD273 для PD-L2. В любых вариантах осуществления аспектов или вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых человек нуждается в лечении, антагонист PD-1 блокирует связывание человеческого PD-L1 с PD-1 человека и предпочтительно блокирует связывание как человеческого PD-L1, так и PD-L2, с PD-1 человека. Аминокислотные последовательности человеческого PD-1 можно найти в NCBI Locus No: NP_005009. Аминокислотные последовательности человеческих PD-L1 и PD-L2 можно найти в NCBI Locus No: NP_054862 и NP_079515 соответственно.

Антагонисты PD-1, пригодные в любом из аспектов настоящего изобретения, включают моноклональное антитело (mAb) или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с PD-1 или PD-L1 и предпочтительно специфически связываются с PD-1 человека или PD-L1 человека. mAb может быть человеческим антителом, гуманизированным антителом или химерным антителом, и может включать константную область человека. В некоторых вариантах осуществления константная область человека выбрана из группы, состоящей из константных областей IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, и в предпочтительных вариантах константная область

человека представляет собой константную область IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент выбран из группы, состоящей из фрагментов Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv и Fv.

Примеры mAb, которые связываются с человеческим PD-1 и пригодны в различных аспектах и вариантах осуществления настоящего изобретения, описаны в US 7488802, US 7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875 и US2011/0271358.

Специфические mAb к человеческому PD-1, пригодные в качестве антагониста PD-1 в любом из аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения, включают: МК-3475, гуманизованное IgG4 mAb со структурой, описанной в WHO Drug Infilleation, Vol. 27, № 2, pp. 161-162 (2013), и которое содержит аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепей, показанные на фиг.6; ниволумаб, человеческое IgG4 mAb со структурой, описанной в WHO Drug Infilleation, Vol. 27, № 1, pp. 68-69 (2013), и которое содержит аминокислотные последовательности тяжелой и легкой цепей, показанные на фиг. 7; гуманизованные антитела h409A11, h409A16 и h409A17, которые описаны в WO2008/156712 и AMP-514, которые разрабатываются Meidmmune.

Другие антагонисты PD-1, используемые в любом из аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения, включают иммуноадгезин, который специфически связывается с PD-1 и предпочтительно специфически связывается с человеческим PD-1, например, слитый белок, содержащий внеклеточный или PD-1-связывающий фрагмент PD-L1 или PD-L2, слитый с константной областью, такой как Fc-область молекулы иммуноглобулина. Примеры молекул иммуноадгезии, которые специфически связываются с PD-1, описаны в WO 02010/027827 и WO2011/066342. Специфические слитые белки, пригодные в качестве антагониста PD-1 в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают AMP-224 (также известный как B7-DCIg), который представляет слитый белок PD-L2-Fc и связывается с PD-1 человека.

Кейтруда/пембролизумаб является анти-PD-1-антителом, имеющимся на рынке для лечения рака легкого производства Merck. Аминокислотная последовательность пембролизумаба и способы его применения раскрыты в патенте США № 8168757.

Опдиво/ниволумаб является полностью человеческим моноклональным антителом, коммерчески доступным от Bristol Myers Squibb, направленным против негативного иммунорегуляторного рецептора клеточной поверхности человека PD-1 (рецептора программируемой смерти-1 или рецептора программируемой смерти клеток-1/PCD-1) с активностью потенцирования иммунного ответа. Ниволумаб связывается с и блокирует активацию PD-1, трансмембранного белка надсемейства Ig, его лигандами PD-L1 и PD-L2, что приводит к активации Т-клеток и опосредуемых клетками иммунных ответов против опухолевых клеток или патогенов. Активированный PD-1 негативно регулирует активацию и эффекторную функцию Т-клеток посредством подавления активации пути PI3K/Akt. Другие названия для ниволумаба включают: BMS-936558, MDX-1106 и ONO-4538. Аминокислотная последовательность ниволумаба и способы применения и получения раскрыты в патенте США № 8008449.

Дополнительные примеры других терапевтических агентов (противоопухолевого агента) для применения в комбинации или совместном введении с соединением формулы (I-N), (I-P) или (I) представляют антитела к ICOS.

ICOS является костимулирующим Т-клеточным рецептором, с отношением по структуре и функции к суперсемейству CD28/CTLA-4-Ig (Hutloff et al., «ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28», *Nature*, 397: 263-266 (1999)). Активация ICOS происходит посредством связывания ICOS-L (B7RP-1/B7-H2). B7-1 или B7-2 (лиганды для CD28 и CTLA4) не связывают или не активируют ICOS. Однако показано, что ICOS-L слабо связывается как с CD28, так и с CTLA-4 (Yao S. et al., «B7-H2 is a costimulatory ligand for CD28 in human», *Immunity*, 34 (5), 729-40 (2011)). Оказалось, что экспрессия ICOS ограничивается Т-клетками. Уровни экспрессии ICOS различаются между различными субпопуляциями Т-клеток и в зависимости от статуса активации Т-клеток. Экспрессия ICOS была

показана на покоящихся TH17-клетках, фолликулярном Т-хелпере (TFH) и регуляторных Т-клетках (Treg); однако, в отличие от CD28; он не экспрессируется на высоком уровне в популяциях TH1 и TH2 наивных Т-клеток (Paulos C.M. et al., «The inducible costimulator (ICOS) is critical for the development of human Th17 cells», *Sci. Transl. Med.*, 2 (55), 55ra78 (2010)). Экспрессия ICOS сильно индуцируется на CD4+ и CD8+ эффекторных Т-клетках после активации через TCR-взаимодействие (Wakamatsu E. et al., «The inducible costimulator (ICOS) is critical for the development of human Th17 cells», *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 110 (3), 1023-8 (2013)).

CDR мышиных антител к ICOS человека, обладающих агонистической активностью, описаны в PCT/EP2012/055735 (WO 2012/131004). Антитела к ICOS также раскрыты в WO 2008/137915, WO 2010/056804, EP 1374902, EP1374901 и EP1125585.

Агонистические антитела к ICOS или ICOS-связывающим белкам описаны в WO 0201/13004, WO 2014/033327, WO 201621207, US20160215059 и US20160304610. В одном варианте осуществления агонистические антитела к ICOS включают ICOS-связывающие белки или их антигенсвязывающие участки, содержащие одно или более из: CDRH1, последовательность показана в SEQ ID NO: 1; CDRH2, последовательность показана в SEQ ID NO: 2; CDRH3, последовательность показана в SEQ ID NO: 3; CDRL1, последовательность показана в SEQ ID NO: 4; CDRL2, последовательность показана в SEQ ID NO: 5 и/или CDRL3, последовательность показана в SEQ ID NO: 6, или близкий эквивалент каждого CDR, где близкий эквивалент имеет не более двух аминокислотных замен в указанном CDR, как описано в WO 02016/120789, которая включена в настоящее описание посредством ссылки во всей ее полноте. В одном варианте осуществления ICOS-связывающий белок или его антигенсвязывающий участок представляет агонистическое антитело к ICOS, содержащее область VH, включающую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 7, и/или область VL, содержащую аминокислотную последовательность, по меньшей мере, на 90%

идентичную аминокислотной последовательности, представленной в SEQ ID NO: 8, как раскрыто в WO 2016/120789, где указанный ICOS-связывающий белок специфически связывается с ICOS человека. В одном варианте осуществления ICOS-связывающий белок является агонистическим антителом к ICOS, содержащим область VH, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 7, и область VL, включающую аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 8, как раскрыто в WO 02016/120789.

Ервой (ипилиумаб) является полностью человеческим анти-CTLA-4-антителом, производства Bristol Myers Squibb. Белковая структура ипилиумаба и способы применения описаны в патентах США № 6984720 и 7605238.

CD134, также известный как OX40, является членом суперсемейства TNFR-рецепторов, который не экспрессируется конститутивно на покоящихся наивных Т-клетках, в отличие от CD28. OX40 является вторичной костимулирующей молекулой, экспрессируемой через 24-72 ч после активации; его лиганд, OX40L, также не экспрессируется на покоящихся антигенпрезентирующих клетках, но экспрессируется после их активации. Экспрессия OX40 зависит от полной активации Т-клетки; без CD28 экспрессия OX40 замедляется, и его уровень в четыре раза ниже. Антитела к OX-40, слитые белки OX-40 и способы их применения раскрыты в патентах США № 750501; 7758852; 7858765; 7550140; 7960515; международных заявках WO2012027328; WO2013028231.

В одном варианте осуществления антиген OX40-связывающий белок представляет собой описанный в WO 02012/027328 (PCT/US2011/ 048752), дата подачи международной заявки 23 августа 2011 г. В еще одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок содержит CDR антитела, раскрытого в WO 02012/027328 (PCT/US2011/ 048752), дата подачи международной заявки 23 августа 2011 г., или CDR с 90% идентичностью с раскрытыми последовательностями CDR. В еще одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок содержит VH, VL или оба антитела, раскрытого в WO 02012/027328 (PCT/US2011/048752), дата

подачи международной заявки 23 августа 2011 г., или VH или VL с 90% идентичностью к раскрытым последовательностям VH или VL.

В еще одном варианте осуществления антиген OX40-связывающий белок раскрыт в WO 02013/028231 (PCT/US2012/024570), дата подачи международной заявки 9 февраля 2012 г., которая включена здесь посредством ссылки в полном объеме. В еще одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок содержит CDR антитела, раскрытого в WO 2000/002231 (PCT/US2012/024570), дата подачи международной заявки 9 февраля 2012 г., или CDR с 90% идентичностью с раскрытыми последовательностями CDR. В еще одном варианте осуществления антигенсвязывающий белок содержит VH, VL или оба антитела, раскрытого в WO 02013/028231 (PCT/US2012/024570), дата подачи международной заявки 9 февраля 2012 г., или VH или VL с 90% идентичностью с раскрытыми последовательностями VH или VL. В одном варианте осуществления антиген OX40-связывающий белок представляет выделенное агонистическое антитело к OX40, содержащее переменную область легкой цепи, имеющую последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 10, как раскрыто в WO 02013/028231, и переменную область тяжелой цепи, имеющую последовательность, по меньшей мере, на 90% идентичную аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 4, как раскрыто в WO 02013/028231. В одном варианте осуществления антиген OX40-связывающий белок представляет выделенное антитело, содержащее переменную область легкой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 10, как раскрыто в WO 02013/028231, и переменную область тяжелой цепи, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 4, как раскрыто в WO2013/028231.

Таким образом, в одном варианте осуществления обеспечиваются способы лечения человека, нуждающегося в этом, включающие введение соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его соли и, по меньшей мере, одного иммуномодулятора. В одном варианте осуществления иммуномодулятор выбран из агонистического антитела к ICOS, антитела к OX-40 или антитела к PD-1. В одном варианте осуществления человек страдает раком. Также здесь

обеспечивается применение соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его соли в комбинации, по меньшей мере, с одним иммуномодулятором для лечения человека, нуждающегося в этом.

Дополнительные примеры других терапевтических агентов для применения в комбинации или совместном введении с соединением формулы (I-N), (I-P) или (I) или его солью представляют иммуностимулирующие агенты.

Как здесь используется, термин «иммуностимулирующий агент» относится к любому агенту, который может стимулировать иммунную систему. Как здесь используется, иммуностимулирующие агенты включают, не ограничиваясь этим, вакцинные адъюванты, такие как агонисты типа Toll-подобных рецепторов, блокаторы иммунных контрольных точек Т-клеток, такие как mAb к PD-1 и CTL4, и агонисты иммунных контрольных точек Т-клеток, такие как агонистические mAb к OX-40 и ICOS. Как здесь используется, термин «иммуностимулирующий агент» относится к любому агенту, который может стимулировать иммунную систему. Как здесь используется, иммуностимулирующие агенты включают, не ограничиваясь этим, вакцинные адъюванты.

Термин «Toll-подобный рецептор» (или «TLR»), используемый здесь, относится к члену семейства белков Toll-подобных рецепторов или его фрагменту, который является сенсором микробного продукта и/или инициирует адаптивный иммунный ответ. В одном варианте осуществления TLR активирует дендритную клетку (DC). Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой семейство паттерн-распознающих рецепторов, которые первоначально были идентифицированы в качестве сенсоров врожденной иммунной системы, которые распознают микробные патогены. TLR распознают различные структуры в микробах, часто называемые «PAMPs» (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны). Связывание лиганда с TLR вызывает каскад внутриклеточных сигнальных путей, которые индуцируют продукцию факторов, связанных с воспалением и иммунитетом. У людей было определено наличие десяти TLR. TLR, которые экспрессируются на поверхности клеток, включают TLR-1, -2, -4, -5 и -6, тогда как TLR-3, -7/8 и -9 экспрессируются в компартменте ER. Субпопуляции DC человека можно идентифицировать

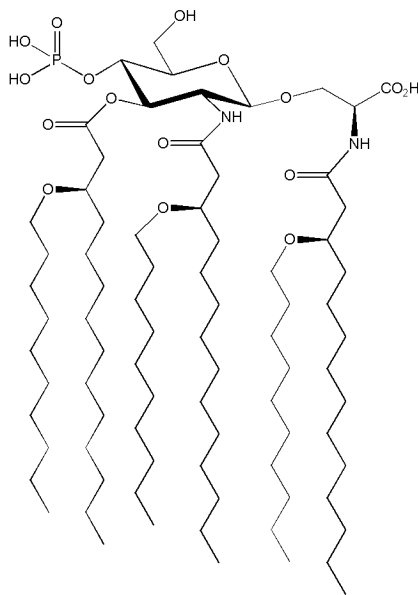
на основе различных паттернов экспрессии TLR. В качестве примера миелоидная или «обычная» субпопуляция DC (mDC) экспрессирует TLR 1-8 при стимуляции, и продуцируется каскад маркеров активации (например, CD80, CD86, MHC класса I и II, CCR7), провоспалительных цитокинов и хемокинов. Результатом этой стимуляции и полученной экспрессии является антигенспецифическое праймирование CD4+ и CD8+ Т-клеток. Данные DC приобретают повышенную способность захватывать антигены и презентировать их в соответствующей форме Т-клеткам. В противоположность, плазмоцитойдная субпопуляция DC (pDC) экспрессирует только TLR7 и TLR9 при активации, с последующей активацией NK-клеток, а также Т-клеток. Поскольку погибающие опухолевые клетки могут оказывать неблагоприятное влияние на функцию DC, то было высказано предположение, что активация DC агонистами TLR может быть полезна для праймирования противоопухолевого иммунитета в иммунотерапевтическом подходе к лечению рака. Также было высказано предположение, что для успешного лечения рака молочной железы с использованием лучевой терапии и химиотерапии требуется активация TLR4.

Агонисты TLR, известные в данной области, и которые можно использовать в настоящем изобретении, включают, не ограничиваясь этим, следующее: Pam3Cys, агонист TLR1/2; CFA, агонист TLR2; MALP2, агонист TLR2; Pam2Cys, агонист TLR2; FSL-I, агонист TLR-2; Hib-OMPC, агонист TLR-2; полиинозиновая:полицитидиловая кислота (Poly I:C), агонист TLR3; полиадениловая-полиуридиловая кислота (поли AU), агонист TLR3; полиинозиновая-полицитидиловая кислота, стабилизированная поли-L-лизином и карбоксиметилцеллюлозой (Hiltonol), агонист TLR3; бактериальный флагеллин, агонист TLR5; имиквимод, агонист TLR7; резиквимод, агонист TLR7/8; локсорибин, агонист TLR7/8; и метилированный CpG-динуклеотид (CpG-ODN), агонист TLR9.

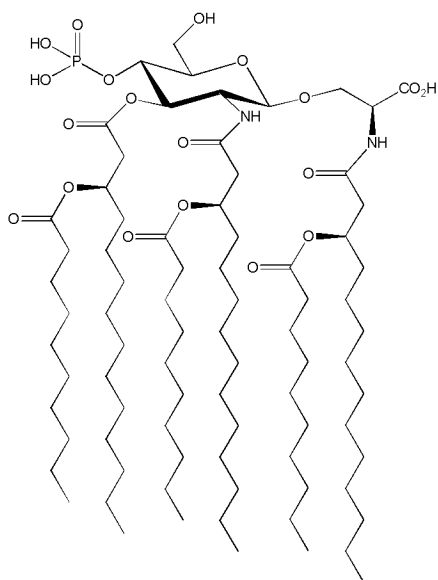
Дополнительные агонисты TLR, известные в данной области, и которые можно использовать в настоящем изобретении, включают, не ограничиваясь этим, аминоалкилглюкозаминидфосфаты (AGP), которые, как известно, связываются с рецептором TLR4, пригодны в качестве вакцинных адъювантов и иммуностимулирующих агентов для

стимуляции продукции цитокинов, активируя макрофаги, способствуя ответу врожденной иммунной системы и увеличивая продукцию антител у иммунизированных животных. Примером природного агониста TLR4 является бактериальный LPS. Примером полусинтетического агониста TLR4 является монофосфорил-липид А (MPL). AGP и их иммуномодулирующие эффекты через TLR4 раскрыты в патентных публикациях, таких как WO 2006/016997, WO 2001/090129 и/или в патенте США № 61131918, и были описаны в литературе. Дополнительные производные AGP раскрыты в патенте США № 7122919, патенте США № 6525028 и патенте США № 6911434. Некоторые AGP функционируют в качестве агонистов TLR4, в то время как другие признаны антагонистами TLR4.

В одном варианте осуществления иммуностимулирующим агентом для применения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению является агонист TLR4. В одном варианте осуществления агонист TLR4 относится к CRX-601 и CRX-527. Их структуры приведены ниже:



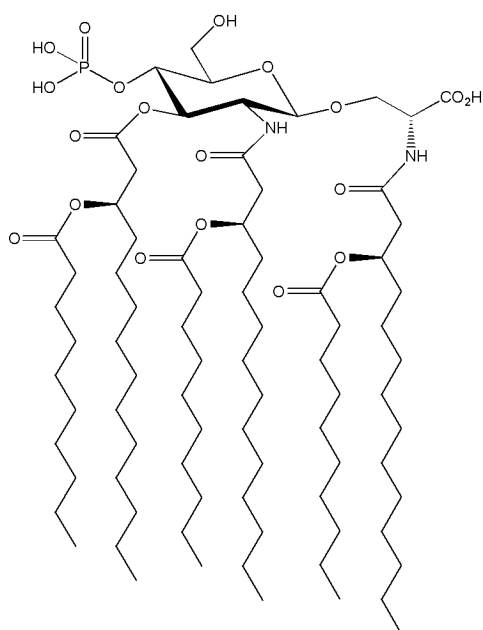
(CRX-601)



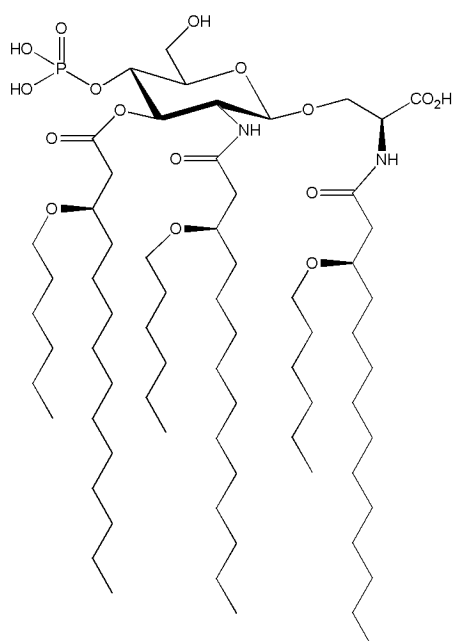
(CRX-527)

Кроме того, в еще одном предпочтительном варианте осуществления используется агонист TLR4, CRX 547, имеющий структуру, показанную ниже.

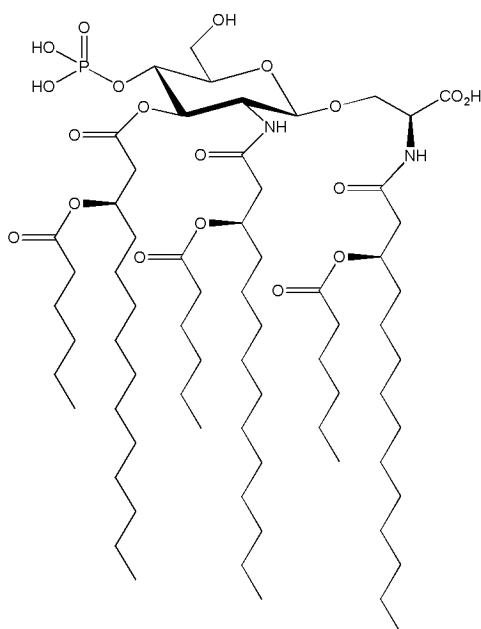
CRX 547



Другие варианты осуществления включают АГР, такие как CRX 602 или CRX 526, обеспечивающие повышенную стабильность к АГР, имеющие более короткие вторичные ацильные или алкильные цепи.



CRX 602



CRX-526

Таким образом, в одном варианте осуществления обеспечиваются способы лечения человека, нуждающегося в этом, включающие введение соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его соли и, по меньшей мере, одного иммуностимулирующего агента. В одном варианте осуществления иммуностимулирующим агентом является агонист TLR4. В одном варианте осуществления иммуностимулирующим агентом является AGP. В еще одном варианте осуществления агонист TLR4 выбран из соединения, имеющего формулу CRX-601, CRX-527, CRX-547, CRX-602 или CRX-526. В одном варианте осуществления человек страдает раком. Также здесь

обеспечивается применение соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) или его соли в комбинации, по меньшей мере, с одним иммуностимулирующим агентом для лечения человека, нуждающегося в этом.

В дополнение к иммуностимулирующим агентам, описанным выше, композиции по настоящему изобретению могут дополнительно содержать другие терапевтические агенты, которые за счет их адъювантной природы могут функционировать с обеспечением стимуляции иммунной системы в отношении ответа на опухолевые антигены, присутствующие в инактивированной опухолевой клетке(ах). Такие адъюванты включают, не ограничиваясь этим, липиды, липосомы, инактивированные бактерии, которые индуцируют врожденный иммунитет (например, инактивированные или ослабленные *Listeria monocytogenes*), композиции, которые опосредуют активацию врожденной иммунной системы через NOD-подобные рецепторы (NLR), рецепторы RLR, подобные продукту гена-I (RIG-I), индуцируемому ретиноевой кислотой, и/или рецепторы лектинов С-типа (CLR). Примеры PAMP включают липопротеины, липополипептиды, пептидогликаны, зимозан, липополисахарид, порины *Neisseria*, флагеллин, профиллин, галактоцерамид, мурамилдипептид. Пептидогликаны, липопротеины и липотейхоевые кислоты являются компонентами клеточной стенки грамположительных бактерий. Липополисахариды экспрессируются большинством бактерий, где одним из примеров является MPL. Флагеллин относится к структурному компоненту бактериальных жгутиков, который секретруется патогенными и комменсальными бактериями. rt.-Галактозилцерамид (rt.-GalCer) является активатором естественных Т-клеток-киллеров (NKT). Мурамилдипептид является биологически активным мотивом пептидогликана, общего для всех бактерий.

За счет их адъювантных свойств агонисты TLR предпочтительно используются в комбинации с другими вакцинами, адъювантами и/или иммуномодуляторами, и могут комбинироваться в различных комбинациях. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления описанные здесь соединения формулы (I-N), (I-P) или (I), которые связываются с STING и индуцируют зависимую от STING активацию TBK1 и инактивируют опухолевую клетку, которая экспрессирует и

секретирует один или более цитокинов, которые стимулируют индукцию, рекрутмент и/или созревание DC, как здесь описано, можно вводить вместе с одним или более агонистами TLR для терапевтических целей.

Индолеамин-2,3-диоксигеназа 1 (IDO1) является ключевым иммуносупрессивным ферментом, который модулирует противоопухолевый иммунный ответ, способствуя генерации регуляторных T-клеток и блокируя активацию эффекторных T-клеток, тем самым облегчая рост опухоли, позволяя опухолевым клеткам избегать иммунного надзора (Lemos H. et al., *Cancer Res.*, 2016, Apr. 15, 76 (8): 2076-81), (Munn D.H. et al., *Trends Immunol.*, 2016 Mar., 37 (3): 193-207). Другие активные ингредиенты (противоопухолевые агенты) для применения в комбинации или совместном введении с соединениями по настоящему изобретению формулы (I-N), (I-P) или (I) представляют ингибиторы IDO. Эпакадостат, ((Z)-N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[2-(сульфамоиламино)этиламино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамидин) является высокоэффективным и селективным ингибитором фермента IDO1 для перорального введения, который отменяет опухоль-ассоциированную иммунную супрессию и восстанавливает эффективные противоопухолевые иммунные ответы. Эпакадостат раскрыт в патенте США № 8034953.

Дополнительные примеры других терапевтических агентов (противоопухолевого агента) для применения в комбинации или совместном введении с соединением формулы (I-N), (I-P) или (I) представляют ингибиторы CD73 и антагонисты аденозина A2a и A2b.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению может быть использовано с другими терапевтическими способами лечения инфекционного заболевания. В частности, предусматриваются противовирусные и антибактериальные средства.

Соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим агентом, пригодным для профилактики или лечения бактериальных и вирусных инфекций. Примеры таких агентов включают, без ограничения: ингибиторы полимеразы, такие как описанные в WO 2004/037818-A1,

а также раскрытые в WO 2004/037818 и WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, а также описанные в WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245 и аналогичные агенты; ингибиторы репликации, такие как ацикловир, фамцикловир, ганцикловир, цидофовир, ламивудин и аналогичные агенты; ингибиторы протеаз, такие как ингибиторы протеазы ВИЧ саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, фосампренавир, брекканавир, атазанавир, типранавир, палинавир, лазинавир, и ингибиторы протеазы HCV (вируса гепатита С) BILN2061, VX-950, SCH503034; и аналогичные агенты; нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин, диданозин, ламивудин, залцитабин, абакавир, ставидин, адефовир, адефовир дипивоксил, фозивудин, тодоксил, эмтрицитабин, аловудин, амдоксовир, элвуцитабин, и аналогичные агенты; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (включая агент, обладающий антиокислительной активностью, такой как иммунокал, олтипраз и так далее), такие как невипарин, делавердин, эфавиренз, ловирид, иммунокал, олтипраз, каправирин, TMC-278, TMC-125, этравирин и аналогичные агенты; ингибиторы проникновения в клетку, такие как энфувиртид (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix, и аналогичные агенты; ингибиторы интегразы, такие как L-870,180 и аналогичные агенты; ингибиторы почкования, такие как PA-344 и PA-457, и аналогичные агенты; ингибиторы хемокиновых рецепторов, такие как викривирок (Sch-C), Sch-D, TAK779, маравирок (UK-427,857), TAK449, а также раскрытые в WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011 и WO 2004/054581, и аналогичные агенты; фармакокинетические усилители, такие как кобицистат; ингибиторы нейраминидазы, такие как CS-8958, занамивир, осельтамивир, перамивир, и аналогичные агенты; блокаторы ионных каналов, такие как амантадин или римантадин, и аналогичные агенты; и интерферирующая РНК и антисмысловые олигонуклеотиды и такие как ISIS-14803 и

аналогичные агенты; противовирусные агенты с неопределенным механизмом действия, например, раскрытые в WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, рибавирин и аналогичные агенты.

Соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) и их фармацевтически приемлемые соли также можно использовать в комбинации с другими терапевтическими агентами, которые могут быть пригодными в лечении герпесвирусных инфекций, ассоциированных с саркомой Капоши (KSHV и KSHV), включают, без ограничения, химиотерапевтические агенты, такие как блеомицин, винбластин, винкристин, циклофосфамид, преднизон, алитретиноин и липосомальные антрациклины, такие как доксорубицин, даунорубицин, иммунотерапевтические средства, такие как ритуксимаб, тоцилизумаб, силтуксимаб и другие, такие как паклитаксел и рапамицин.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере, один другой терапевтический агент является антимикобактериальным агентом или бактерицидным антибиотиком. Соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) и их фармацевтически приемлемые соли также можно использовать в комбинации, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим агентом, который может быть пригоден в лечении туберкулезной инфекции (*Mycobacterium tuberculosis*) и Tularemia (*Francisella tularensis*), включают, без ограничения, препараты первой линии для перорального введения изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин, рифабутин; инъекционные агенты, включающие канамицин, амикацин, капреомицин, стрептомицин; фторхинолоны, включающие лексифлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин; пероральные бактериостатики на основе пара-аминосалициловой кислоты, циклосерин, теризидон, тионамид, протионамид; SQ-109 PNU-100480, рифапентин, линезолид, PA-824 AZD5847, гатифлоксацин, моксифлоксацин, Сиртуро (бедаквилин), деламанид (OPC-67683) и средства с неопределенным механизмом действия в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза, включая клофазимин, линезолид, амоксициллин/клавуланат, тиацетазон, имипенем/циластатин, изониазид в высоких дозах, кларитромицин, ципрофлоксацин. Соединения формулы (IN), (IP) или (I) и их

фармацевтически приемлемые соли также можно использовать в комбинации с антимикобактериальным агентом (таким как изониазид (INH), эгамбутол (Myambutol[®]), рифампин (Rifadin[®]) и пиразинамид (PZA)), бактерицидный антибиотик (такой как рифабутин (микобутин) или рифапентин (Priftin[®])), аминогликозид (капреомицин), фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксицин, офлоксацин), тиаамид (эхионамид), циклоспорин (Sandimmune[®]), парааминоалициловую кислоту (Paser[®]), циклосерин (Seromycin[®]), канамицин (Kantrex[®]), стрептомицин, виомицин, капреомицин (Capastat[®]), стеарилхинат фумарат (Sirturo[®]), оксазолидинон (Sutezolid[®]), PNU-100480 или деланид (OPC-67683).

Соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) и их фармацевтически приемлемые соли также могут быть использованы в комбинации, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим агентом, который может быть пригоден в лечении хламидийной инфекции, включая без ограничения, азитромицин, доксициклин, эритромицин, левофлоксацин, офлакксацин.

Соединения по настоящему изобретению также можно использовать в комбинации, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим агентом, который может быть пригоден в лечении инфекции, вызываемой плазмодиями, которые включают, без ограничения, хлорохин, атовакуон-прогуанил, артемизинин, люмефантрин, мефлохин, хинин, хинидин, доксоциклин, циннамицин, артесунат, примаквин.

При лечении амиотрофического бокового склероза (ALS) соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации с блокатором глутаматных рецепторов (ритузолом (Rilutek[®])), хинидином (Nuedexta[®]), антихолинергиками (амитриптилином[®], Artane[®], скополаминовый пластырь (Transderm Scop[®])), симпатомиметиками (псевдоэфедрином), муколитиками (гвайфенезином) или анальгетиками (трамадолом (Ultram[®]), кеторолаком (торадолом), морфином, пластырь с фентанилом (Duragesic[®])).

При лечении рассеянного склероза соединение формулы (I-N),

(I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации с кортикостероидами (преднизолоном, метилпреднизолоном), интерфероном бета-1А (Avonex[®], Extavia[®], Rebif[®], Betaseron[®]), пегинтерфероном бета-1А (Plegridy[®]), глатирамером ацетатом (Copaxone[®]); глатирамером ацетатом (Glatopa[®] - дженериковый эквивалент копаксона); диметилфумаратом (Tecfidera[®]); финголимодом (Gilenya[®]); терифлуномидом (Aubagio[®]); далфампридином (Ampyra[®]); даклизумабом (Zinbryta[®]); алемтузумабом (Lemtrada[®]); натализумабом (Tysabri[®]); или митоксантроном гидрохлоридом (Novantrone[®]).

Соединения по настоящему изобретению также могут быть использованы в качестве адъювантов для повышения иммунного ответа, индуцированного к любому конкретному антигену, и/или снижения реактогенности/токсичности у пациента, особенно человека, нуждающегося в этом. При этом соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с вакцинными композициями для модификации, особенно для усиления иммунного ответа, например, увеличением уровня или продолжительности защиты и/или обеспечения снижения дозы антигена.

Соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в комбинации с одной или более вакцинами или иммуногенными антигенами, пригодными для профилактики или лечения вирусных инфекций. Такие вакцины или иммуногенные антигены включают, без ограничения, белки или частицы, полученные из патогенов, такие как аттенуированные вирусы, вирусные частицы и вирусные белки, обычно используемые в качестве иммуногенных соединений. Примеры вирусов и вирусных антигенов включают, без ограничения, полиовирусы, цитомегаловирусы и коронавирусы, риновирусы (все подтипы), аденовирусы (все подтипы), вирус гепатита А, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус гепатита D, папилломавирусы человека (включая все подтипы), вирус бешенства (все подтипы), Т-лимфотропный вирус человека (все подтипы), вирус краснухи (все подтипы), вирус эпидемического паротита, вирус Коксаки В (все подтипы), энтеровирусы человека, герпесвирусы, включая

цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, вирус простого герпеса, вирус варицелла-зостер, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) (все подтипы), вирус Эпштейна-Барра, реовирусы (все подтипы), филовирусы, включая вирус Марбург и вирус Эбола (все штаммы), аренавирусы, включая вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус Ласса, вирусы Хунин и вирус Мачупо, арбовирусы, включая вирус лихорадки Западного Нила, вирусы денге (все серотипы), вирус Зика, вирус клещевой лихорадки Колорадо, вирус Синдбис, тогавирусы, флавивирусы, буньявирусы, реовирусы, рабдовирусы, ортомиксовирусы, поксвирусы, включая ортопоксвирусы (вирус натуральной оспы, вирус оспы обезьян, вирус осповакцины), ятапоксвирусы (танапоксвирус, вирус, вызывающий опухоли у обезьян), парапоксвирус, моллюскипоксвирус, вирус желтой лихорадки, хантавирусы, включая вирус Хантаан, вирус Сеул, вирус Добрава, вирус Син Номбре, вирус Пуумала и Добрава-подобный вирус Сааремаа, вирусы парагриппа человека и вирусы гриппа (все типы), вирусы гриппа H1N1 и свиного гриппа, респираторно-синцитиальный вирус (все подгруппы), ротавирусы, в том числе ротавирусы человека АЕ, бычий ротавирус, ротавирус макак-резусов, полиомавирусы, включая вирус обезьян 40, вирус JC, вирус BK, колтиввирусы, вирус Иач, кальцивирусы и парвовирусы, включая депендовирус, парвовирус и эритровирус.

Следовательно, настоящее изобретение обеспечивает иммуногенную композицию, содержащую антиген или антигенную композицию, и соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Также обеспечивается вакцинная композиция, содержащая антиген или антигенную композицию, и соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Соединения формулы (I-N), (I-P) или (I) и их фармацевтически приемлемые соли также можно использовать в комбинации, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим агентом, который может быть пригоден в профилактике или лечении вирусных инфекций, например, в иммунной терапии (например, интерферон или другие цитокины/хемокины, модуляторы рецепторов цитокинов/хемокинов, агонисты или антагонисты цитокинов и

аналогичные агенты); и терапевтические вакцины, противофиброзные агенты, противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды или НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) и аналогичные средства.

Соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в комбинации с другими противовоспалительными агентами, включая пероральные или местные кортикостероиды, анти-TNF агенты, 5-аминосалициловую кислоту и препараты на основе мезаламина, гидроксиклохины, тиопурины, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин, ингибиторы кальциневрина, микофеноловую кислоту, ингибиторы mTOR, ингибиторы JAK, ингибиторы Syk, противовоспалительные биологические препараты, включая анти-IL6 биологические препараты, анти-IL1 биологические препараты, анти-IL17 биологические препараты, анти-CD22, анти-интегрин-агенты, анти-IFN α , анти-CD20 или анти-CD4 и другие ингибиторы цитокинов или биологические агенты к рецепторам Т-клеток или В-клеток или интерлейкинам.

Например, при лечении системной красной волчанки и связанных с волчанкой расстройств соединение, которое модулирует STING, в частности соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в комбинации, по меньшей мере, с одним другим терапевтическим агентом, включая кортикостероид (такой как преднизолон (Delatsone[®], Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo-Pred), иммунодепрессант (такой как метотрексат (Rhuematrex[®], Trexall[®]), дексаметазон (Decadron[®], Solurex[®]), микофенолата мофетил (Cellcept[®]), Tacrolimus[®], Sirolimus[®]), В-клеточную терапию (белимумаб (Benlysta[®]), В-клеточный ингибитор (Atacicept[®], Apratuzumab[®] (анти-CD22), SBI-087 (анти-CD20), антитело против BAFF (LY2127399, A623), Velcade[®]), азатиоприн (Azasan[®], Imuran[®]), триамцинолон (Clinacort[®], Kenalog-10[®]), гидроксихлорохин (Plaquenil[®]), талидомид (Immunoprin[®], Contergan[®]),

иммуноглобулиновую терапию (HyQiva[®], Flebogamma[®], Gamunex[®], Privigen[®], Gammagard[®]), анти-интерферон-альфа терапию (Rontalizumab[®], Sifalimumab[®], AGS-009[®], IFN Kinoid), блокаторы TLR7 и TLR9 (IMO-3100), анти-цитокин-агенты (анти-IL6 (CNTO-136), анти-интерферон-гамма (AMG811), иммуномодулирующие препараты (Lupuzor[™], Abatacept, Orencia[®], AMG557, Laquinimod, Paquinimod, Leflunomide, анти-ICOS (Medi-570), анти-CD40-лиганд-антитело (CDP7657)) и/или ингибитор агрегации тромбоцитов (аспирин).

При лечении васкулита и заболевания с воспалением сосудов малого или среднего размера соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в комбинации с алкилирующими агентами (циклофосфамид, Cytoxan[®]), противоревматическое анти-CD20-антитело (Rituxan[®], Rituximab[®]) и ингибиторы на основе анти-TNF α (Etanercept[®]).

При лечении псориаза соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение формулы (I-N), (I-P) или (I), или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в комбинации с иксекизумабом, тилдракизумабом (MK-3222) или секукинумабом (AIN457).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере, один другой терапевтический агент выбран из ингаляционного кортикостероида, бета-агониста с длительным действием, комбинации ингаляционного кортикостероида и бета-агониста с длительным действием, бета-агониста с коротким действием, модификатора лейкотриенов, анти-IgE, бронхолитика метилксантина, ингибитора тучных клеток и мускаринового антагониста длительного действия. Например, при лечении астмы соединение, которое ингибирует STING, в частности соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в комбинации с ингаляционным кортикостероидом ((ICS), таким как флутиказона ацетат (Flovent[®]), беклометазона дипропионат (QVAR[®]), будесонид (Pulmicort),

триамцинолона ацетонид (Azmacort®), флунизолид (Aerobid®), мометазон фуорат (Asmanex®, Twisthaler®) или циклесонид (Alvesco®)), бета-агонистом длительного действия (LABA), таким как формотерола фумарат (Foradil®), салметерола ксинафоат (Serevent®)), комбинация ICS и LABA (таких как флутиказона фуорат и вилантерол (Breo Ellipta®), ингаляционный препарат формотерол/будесонид (Symbicort®), беклометазон дипропионат/формотерол (Inuvair®) и флутиказона пропионат/салметерол (Advair®), бета-агонистом короткого действия ((SABA), таким как альбутеролсульфат (ProAir®, Proventil HFA®, Ventolin HFA®, AccuNeb® ингаляционный раствор), левалбутерола тартрат (Xopenex® HFA), ипратропия бромид/альбутерол (Combivent® Respimat®), ипратропия бромид (Atrovent® HFA), модификатором лейкотриенов (таким как монтелукаст натрий (Singulair®), зафирлукаст (Accolate®) или zileйтон (Zyflo®) и анти-IgE (например, омализумаб (Xolair®)), бронхолитиком метилксантином (таким как теofilлин (Accurbron®, Aerolate®, Aquaphyllin®, Asbron®, Bronkodyl®, Duraphyl®, Elixicon®, Elixomin®, Elixophyllin®, Labid®, Lanophyllin®, Quibron-T®, Slo-Bid®, Slo-Phyllin®, Somophyllin®, Sustaire®, Synophylate®, T-Phyll®, Theo-24®, Theo-Dur®, Theobid®, Theochron®, Theoclear®, Theolair®, Theolixir®, Theophyl®, Theovent®, Uni-dur®, Uniphyl®), ингибитором тучных клеток (таким как кромолин натрий (Nasal crom®) и недокромил натрий (Tilade®)), мускариновым антагонистом длительного действия (LAMA), таким как мометазона фуорат/формотерола фумарат дигидрат (Dulera®)).

Другие агенты, которые могут быть пригодны для применения в комбинированной терапии в лечении астмы, включают ингибитор протеинтирозинкиназ (маситиниб), антагонист CRTH2/D-простаноидного рецептора (AMG 853), индакатерол (Arcapta® Neohaler®), аэрозоль с эпинефрином для ингаляции (E004), флутиказона фуорат/флутиказона пропионат, винатерол для

ингаляций/флутиказона фуруат порошок (Relovair™), флутиказона пропионат/эфотерола фумарат дегидрат (Flutiform®), реслизумаб, сухой порошок сальбутамола для ингаляций, тиотропия бромид (Spiriva®HandiHaler®), формотерол/будесонид (Symbicort®SMART®), флутиказона фуруат (Veramyst®), Vectura VR506, лебрикизумаб (RG3637), комбинация ингибитора фосфодиэстеразы (PDE)-3 и (PDE)-4 (RPL554).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере, один другой терапевтический агент выбран из бета-агониста длительного действия, ингаляционного антихолинергического или мускаринового антагониста длительного действия, ингибитора фосфодиэстеразы, комбинации ингаляционного кортикостероида и бета-агониста длительного действия, бета-агониста короткого действия и ингаляционного кортикостероида. Например, при лечении COPD соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в комбинации с LABA (например, сальметеролом ксинафоатом (Serevent), умеклидiniumом/вилантеролом (Anuro Ellipta®), умеклидiniumом (Incruse Ellipta®), аформотеролом тартратом (Brovana®), формотеролом фумаратом порошком для ингаляций (Foradil®), индакатеролом малеатом (Arcapta® Neohaler®) или флутиказоном пропионатом/эфотеролом фумаратом дегидратом (Flutiform®)), ингаляционным антихолинергическим антагонистом (или мускариновым антагонистом) длительного действия, таким как тиотропия бромид (Spiriva®) и аклидиния бромид (Tudorza® Pressair®), ингибитором фосфодиэстеразы (PDE-r) (таким как рофлумилат, Daliresp®), комбинацией ICS/LABA (например, флутиказона фуруата и вилантерола (Breo Ellipta®), флутиказона пропионатом/сальметерола (Advair®), будесонида/формотерола (Symbicort®), мометазона/формотерола (Dulera®), ипратропия бромида/альбутерола сульфата (Duoneb®, Atrovent®), албутерол/ипратропий (Combivent Respimat®)), SABA (таким как ипратропия бромид (Atrovent®) и

альбутерола сульфат (ProAir[®], Proventil[®]) и ICS (таким как будесонид (Pulmicort[®]) и флутиказона пропионат (Flovent[®]), беклометазона дипропионат (QVAR[®]).

Другие агенты, которые могут быть пригодны для применения в комбинированной терапии при лечении COPD, включают SCH527123 (антагонист CXCR2), гликопиррония бромид ((NVA237) Seebri[®] Breezhaler[®]), гликопиррония бромид и индакатерола малеат ((QVA149) Ultibro[®] Breezhaler[®]), гликопирроний и формотерола фумарат (PT003), индакатерола малеат (QVA149), оладатерол (Striverdi[®] Respimat[®]), тиотропий (Spiriva[®])/олодатерол (Striverdi[®] Respimat[®]) и аклидиний/формотерол для ингаляций.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере, один другой терапевтический агент выбран из перорального кортикостероида, антитимоцитарного глобулина, талидомида, хлорамбуцила, блокатора кальциевых каналов, местного успокаивающего средства, ингибитора АСЕ, ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора рецептора эндотелина-1, антифибротического агента, ингибитора протонного насоса или иматиниба, ARG201 и тоцилизумаба. Например, при лечении системной склеродермии соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в комбинации с пероральным кортикостероидом (таким как преднизолон (Delatsone[®], Orapred, Millipred, Omnipred, Econopred, Flo-Pred), иммунодепрессантом (таким как метотрексат (Rheumatrex[®], Trexall[®]), циклоспорин (Sandimmune[®]), антитимоцитарный глобулин (Atgam[®]), микофенолат мофетил (CellCept[®]), циклофосфамид (Cytoxan[®]), FK506 (такролимус), талидомид (Thalomid[®]), хлорамбуцил (Leukeran[®]), азатиоприн (Imuran[®], Azasan[®]), блокатором кальциевых каналов (таким как нифедипин (Procardia[®], Adalat[®]) или никардипин (Cardene[®]), местным успокаивающим средством (нитроглицериновая мазь), ингибитором АСЕ (таким как лизиноприл (Zestril[®], Prinivil[®]), дилтиазем (Cardizem[®], Cardizem

SR[®], Cardizem CD[®], Cardia[®], Dilacor[®], Tiazac[®]), ингибитором обратного захвата серотонина (таким как флуоксетин (Prozac[®])), ингибитором рецептора эндотелина-1 (таким как босентан (Tracleer[®]) или эпопростенол (Flolan[®], Veletri[®], Prostacyclin[®])) антифибротическим агентом (таким как колхицин (Colcrys[®]), парааминобензойной кислотой (PABA), диметилсульфоксидом (DMSO) и D-пеницилламином (Cuprimine[®], Depen[®]), интерфероном-альфа и интерфероном-гамма (INF-g)), ингибитором протонного насоса (таким как омепразол (Prilosec[®]), метоклопрамид (Reglan[®]), лансопразол (Prevacid[®]), эзомепразол (Nexium[®]), пантопразол (Protonix[®]), рабепразол (Aciphex[®])) или иматиниб (Gleevec[®]) ARG201 (arGentis Pharmaceutical), белимумаб (Benlysta[®]), тоцилизумаб (Actema[®]).

При лечении синдрома Шегрена соединение, которое модулирует STING, в частности соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в комбинации с противоревматическими агентами (гидроксихлорохином и Plaquenil[®], Ridaura[®], Kineret[®]), холинергическими агонистами (Salagen[®], Evoxac[®]), ингибиторами JAK (Xeljanz[®] и анти-TNF α) (Remicade[®], Humira[®], Enbrel[®], Cimzia[®], Simponi[®]).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере, один другой терапевтический агент представляет цилиарный нейротрофический фактор роста или агент переноса генов. Например, при лечении пигментного ретинита соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в комбинации с цилиарным нейротрофическим фактором роста (NT-501-CNTF) или агентом для переноса генов, UshStat[®].

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере, один другой терапевтический агент выбран из трехвалентной (IIV3) инактивированной противогриппозной вакцины, четырехвалентной (IIV4) инактивированной противогриппозной вакцины, трехвалентной рекомбинантной противогриппозной вакцины, четырехвалентной живой аттенуированной противогриппозной

вакцины, противовирусного агента или инактивированной противогриппозной вакцины. Например, при лечении гриппа соединение, которое модулирует STING, в частности соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в комбинации с трехвалентной инактивированной (IIV3) противогриппозной вакциной (такой как Afluria[®], Fluarix[®], Flucelvax[®], FluLaval[®], Fluvirin[®], Fluzone[®]), четырехвалентной (IIV4) инактивированной противогриппозной вакциной (такой как Quadrivalent Fluarix[®], Quadrivalent Flulaval[®], Flugone[®] Quadrivalent), трехвалентной рекомбинантной противогриппозной вакциной (такой как FluBlok[®]), четырехвалентной живой аттенуированной противогриппозной вакциной (такой как FluMist[®] QuadMivalent), противовирусным средством (таким как осельтамивир (Tamiflu[®]), занамивир (Relenza[®]), римантадин (Flumadine[®]) или амантадин (Symmetrel[®])) или Fluad[®], Fludase, FluNhance[®], Preflucel или VaxiGrip[®]

При лечении стафилококковой инфекции соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в комбинации с антибиотиком (таким как β -лактамный антибиотик цефалоспорин (Duricef[®], Kefzol[®], Ancef[®], Biocef[®] и др.), нафциллин (Unipen[®]), сульфонамид (сульфаметоксазол и триметоприм (Bacrim[®], Septra[®]), сульфасалазин (Azulfidine[®]), ацетилсульфизоксазол (Gantrisin[®]) и т. д.) или ванкомицин (Vancocin[®])).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере, один другой терапевтический агент выбран из местного иммуномодулятора или ингибитора кальцинейрина, местного кортикостероида, перорального кортикостероида, интерферона гамма, антигистаминового препарата или антибиотика. Например, при лечении атопического дерматита соединение, которое модулирует STING, в частности, соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить в комбинации с местным иммуномодулятором или ингибитором

кальцинейрина (таким как мазь с пимекролимусом (Elidel®) или такролимусом (Protopic®)), местным кортикостероидом (таким как гидрокортизон (Synacort®, Westcort®), бетаметазоном (дипролин®), флурандренолидом (Cordan®), флутиказоном (Cutivate®), триамцинолоном (Kenalog®), флуоцинонидом (Lidex®) и клобетазолом (Temovate®)), пероральным кортикостероидом (таким как гидрокортизон (Cortef®), метилпреднизолон (Medrol®) или преднизолон (Pediapred®, Prelone®), иммунодепрессантом (таким как циклоспорин (Neoral®) или интерферон-гамма (Alferon N®, Infergen®, Intron A, Roferon-A®)), антигистаминным препаратом (от зуда, таким как Atarax®, Vistaril®, Benadryl®), антибиотиком (таким как производные пенициллина флуклоксациллин (Floxapen®) или диклоксациллин (Dynapen®), эритромицин (Eryc®, T-Stat®, Erythra-Derm® и т. д.)), нестероидным иммунодепрессантом (таким как азатиоприн (Imuran®, Azasan®), метотрексат (Rheumatrex®, Trexall®), циклоспорин (Sandimmune®) или микофенолат мофетил (CellCept®)).

Соединения по изобретению могут также быть формулированы с вакцинами в качестве адъювантов для модуляции их активности. Такие композиции могут содержать антитело(а) или фрагмент(ы) антитела или антигенный компонент, включая, не ограничиваясь этим, белок, ДНК, живые или мертвые бактерии и/или вирусы или вирусоподобные частицы вместе с одним или более компонентами с адъювантной активностью включая, не ограничиваясь этим, соли алюминия, масляные и водные эмульсии, белки теплового шока, препараты и производные липида А, гликолипиды, другие агонисты TLR, такие как CpG-ДНК или аналогичные агенты, цитокины, такие как GM-CSF или IL-12 или аналогичные агенты.

В дополнительном аспекте изобретения обеспечивается вакцинный адъювант, включающий соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Также обеспечивается вакцинная композиция, содержащая соединение формулы (I-N), (I-P) или (I) или его фармацевтически приемлемую

соль, и антиген или антигенную композицию.

Терапевтически «эффективное количество» означает такое количество соединения, которое при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для эффективного лечения или профилактики, как здесь определено. Таким образом, например, терапевтически эффективное количество соединения формулы (IN), (IP) или (I) или его фармацевтически приемлемой соли представляет количество агента по изобретению, которое при введении человеку, нуждающемуся в этом, является достаточным для модуляции активности STING, так что заболевание, которое опосредовано этой активностью, подавляется, облегчается или предотвращается. Количество конкретного соединения, которое будет соответствовать такому количеству, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение (например, эффективность (IC_{50}), эффективность (EC_{50}) и биологический период полураспада конкретного соединения), болезненное состояние и его тяжесть, идентичность (например, возраст, размер и масса тела) пациента, нуждающегося в лечении, но, тем не менее, может быть определено специалистом в данной области. Аналогично, продолжительность лечения и период введения (период между дозами и время введения доз, например, до/с/после еды) соединения будет варьироваться в зависимости от идентичности млекопитающего, нуждающегося в лечении (например, масса тела), конкретного соединения и его свойств (например, фармакокинетических свойств), заболевания или расстройства и его тяжести, а также конкретной композиции и способа, которые могут быть использованы, но тем не менее могут быть определены специалистом в данной области.

«Лечить» или «лечение» подразумевает, по меньшей мере, ослабления заболевания или расстройства у пациента. Способы лечения для ослабления заболевания или расстройства включают применение соединений по настоящему изобретению любым общепринятым способом, например, для замедления, терапии или лечения заболевания или расстройства, опосредованного STING, как описано выше. В одном варианте осуществления «лечить», «лечение» или «проводить лечение» применительно к раку относится к

ослаблению рака, устранению или уменьшению одного или более симптомов рака, замедлению или устранению прогрессирования рака и задержке рецидива состояния у пациента или субъекта, ранее перенесшего рак или с диагнозом рак.

«Предотвращение», «предупреждение» или «профилактика» относится к профилактическому введению лекарственного средства для уменьшения вероятности возникновения или задержки начала развития заболевания или его биологического проявления. Профилактическая терапия подходит, например, когда субъект рассматривается в качестве субъекта с высоким риском развития рака, например, когда субъект имеет сильную семейную историю рака или когда субъект подвергается воздействию канцерогена.

Соединения по изобретению можно вводить любым подходящим способом введения, включая как системное введение, так и местное введение. Системное введение включает пероральное введение, парентеральное введение, трансдермальное введение, ректальное введение и введение путем ингаляции. Парентеральное введение относится к путям введения, отличным от энтерального, трансдермального или путем ингаляции, и обычно проводится путем инъекции или инфузии. Парентеральное введение включает внутривенную, внутримышечную и подкожную инъекцию или инфузию. Ингаляция относится к введению в легкие пациента, будь то ингаляция через рот или через носовые ходы. Местное введение включает нанесение на кожу.

В дополнение к вышеописанным способам введения, пригодным для лечения онкологических заболеваний, фармацевтические композиции могут быть адаптированы для введения путем интратуморальной или перитуморальной инъекции. Предполагается, что интратуморальная или перитуморальная инъекция соединения по настоящему изобретению непосредственно в одну солидную опухоль или рядом с ней может вызвать иммунный ответ, который может атаковать и уничтожать опухолевые клетки по всему телу, существенно уменьшая и в некоторых случаях элиминируя опухоль из организма больного субъекта. Активация иммунной системы таким образом, чтобы элиминировать опухоли в отдаленном месте, широко известна в качестве абскопального эффекта и была

продемонстрирована на животных с многочисленными терапевтическими модальностями (van der Jeught et al., *Oncotarget*, 2015, 6 (3), 1359-1381). Еще одним преимуществом локального или интратуморального или перитуморального введения является способность достичь эквивалентной эффективности в значительно более низких дозах, что сводит к минимуму или устраняет проявление неблагоприятных событий, которые могут наблюдаться в гораздо более высоких системных дозах (Marabelle, A., et al., *Clinical Cancer Research*, 2014, 20 (7), p1747-1756).

Соединения по изобретению можно вводить один раз или в соответствии с режимом дозирования, при котором количество доз вводят с различными интервалами времени в течение определенного периода времени. Например, дозы могут вводиться один, два, три или четыре раза в день. Дозы могут вводиться до тех пор, пока не будет достигаться желаемый терапевтический эффект или в течение неопределенного срока для поддержания желаемого терапевтического эффекта. Подходящие схемы дозирования для соединения по изобретению зависят от фармакокинетических свойств конкретного соединения, таких как всасывание, распределение и период полувыведения, которые могут быть определены специалистом в данной области. Кроме того, подходящие режимы дозирования, включая продолжительность таких режимов, вводят, поскольку соединения по изобретению зависят от заболевания или расстройства, которое подвергается лечению, тяжести заболевания или расстройства, которое подвергается лечению, возраста и физического состояния пациента, подвергаемого лечению, истории болезни пациента, подлежащего лечению, характера сопутствующей терапии, желаемого терапевтического эффекта и подобных факторов, которые находятся в пределах знаний и опыта квалифицированного специалиста в данной области. Также специалистам в данной области техники будет понятно, что для подходящих режимов дозирования может потребоваться корректировка с учетом реакции отдельного пациента на режим дозирования или с течением времени, когда каждый отдельный пациент нуждается в изменении схемы лечения. Общая суточная доза составляет от 1 мг до 2000 мг, предпочтительно, общая суточная доза составляет от 1 мг до 250

мг.

Для применения в терапии соединения по изобретению обычно, но не обязательно, должны быть сформулированы в фармацевтической композиции для введения пациенту. Следовательно, изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по изобретению и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть получены и упакованы в объемной форме, где эффективное количество соединения по изобретению можно извлечь и затем ввести пациенту, например, в виде порошков, сиропов и растворов для инъекций. Альтернативно, фармацевтические композиции по изобретению могут быть приготовлены и упакованы в разовую лекарственную форму. Для перорального применения, например, можно вводить одну или более таблеток или капсул. Доза фармацевтической композиции содержит, по меньшей мере, терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению (т. е. соединения формулы (IN), (IP) или (I) или его соли, в частности ее фармацевтически приемлемой соль). При формуляции в разовой лекарственной форме фармацевтические композиции могут содержать от 1 мг до 1000 мг соединения по настоящему изобретению.

Как здесь предусмотрено, разовые лекарственные формы (фармацевтические композиции), содержащие от 1 мг до 1000 мг соединения по изобретению, можно вводить один, два, три или четыре раза в день, предпочтительно один, два или три раза в день, и более предпочтительно один или два раза в день, для лечения заболевания или расстройства, опосредованного STING.

Фармацевтические композиции по изобретению обычно содержат одно соединение по изобретению. Однако в некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению содержат более одного соединения по изобретению. Кроме того, фармацевтические композиции по изобретению могут необязательно дополнительно содержать один или более дополнительных терапевтических агентов (например, фармацевтически активных соединений).

Как здесь используется, термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, используемым в придании формы или консистенции фармацевтической композиции. Каждый эксципиент должен быть совместим с другими ингредиентами фармацевтической композиции при смешивании таким образом, чтобы избежать взаимодействий, которые могли бы существенно снизить эффективность соединения по изобретению при введении пациенту и взаимодействий, которые приводят к фармацевтическим композициям, которые не являются фармацевтически приемлемыми. Кроме того, каждый эксципиент должен, конечно, иметь достаточно высокую чистоту, чтобы он был фармацевтически приемлемым.

Соединения по изобретению и фармацевтически приемлемый эксципиент или эксципиенты обычно формулируют в дозированную форму, адаптированную для введения пациенту желаемым путем введения. Обычные лекарственные формы включают формы, которые адаптированы для (1) перорального введения, такие как таблетки, капсулы, капсулы, пилюли, пастилки, порошки, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, саше и крахмалы; (2) парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии и порошки для восстановления; (3) трансдермального введения, такие как трансдермальные пластыри; (4) ректального введения, такие как суппозитории; (5) ингаляционного введения, такие как аэрозоли и растворы; и (6) местного введения, такие как кремы, мази, лосьоны, растворы, пасты, спреи, пены и гели.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты будут варьироваться в зависимости от конкретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны для определенной функции, которую они могут выполнять в композиции. Например, некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны за счет их способности облегчать получение однородных лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны, основываясь на их способности облегчать получение стабильных лекарственных форм. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны на

основе их способности облегчать перенос или транспорт соединения или соединений по изобретению после введения пациенту из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны с учетом их способности улучшать комплаентность пациента.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают следующие типы эксципиентов: разбавители, наполнители, связующие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества, скользящие вещества, гранулирующие агенты, агенты для нанесения покрытия, смачивающие агенты, растворители, соразтворители, суспендирующие агенты, эмульгаторы, подсластители, ароматизаторы, ароматизатор агенты, красящие агенты, противослеживающие агенты, увлажнители, хелатирующие агенты, пластификаторы, агенты, повышающие вязкость, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные агенты. Специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые фармацевтически приемлемые эксципиенты могут выполнять более чем одну функцию и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, сколько эксципиента присутствует в составе и какие другие ингредиенты присутствуют в составе.

Специалисты обладают знаниями и навыками в данной области техники, чтобы позволить им выбрать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты в соответствующих количествах для применения в изобретении. Кроме того, имеется ряд источников, которые доступны специалисту в данной области, в которых описываются фармацевтически приемлемые эксципиенты, и они могут быть полезны при выборе подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Фармацевтические композиции по изобретению получают с использованием методов и способов, известных специалистам в данной области. Некоторые из методов, обычно используемых в данной области, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences

(Mask Publishing Company).

В одном аспекте изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального введения, такой как таблетка или капсула, содержащей эффективное количество соединения по изобретению и разбавитель или наполнитель. Подходящие разбавители и наполнители включают лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал), целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу), сульфат кальция и двухосновный фосфат кальция. Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать связующее вещество. Подходящие связующие вещества включают крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал), желатин, аравийскую камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, трагакант, гуаровую камедь, повидон и целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу). Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать дезинтегратор. Подходящие дезинтеграторы включают кросповидон, натрий крахмала гликолят, кроскармелозу, альгиновую кислоту и натрий карбоксиметилцеллюлозу. Твердая лекарственная форма для перорального введения может дополнительно содержать смазывающее вещество. Подходящие смазывающие вещества включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция и тальк. Например, таблетки можно приготовить обычными способами и формулировать следующим образом: соединение, 5 мг; микрокристаллическая целлюлоза, 100 мг; лактоза, 100 мг; натрий крахмала гликолят, 30 мг; стеарат магния, 2 мг; общая масса: 237 мг. Капсулы могут быть получены обычными способами и формулированы следующим образом: соединение, 15 мг; высушенный крахмал, 178 мг; стеарат магния, 2 мг; общая масса: 195 мг.

Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению также могут быть формулированы с вакцинами в качестве адъювантов для модуляции их активности. Такие композиции могут содержать антитело (а) или фрагмент (ы) антитела или антигенный компонент,

включая, не ограничиваясь этим, белки, ДНК, живые или мертвые бактерии и/или цельные, инактивированные или расщепленные вирусы или вирусоподобные частицы, рекомбинантные белки или антигенные их фрагменты, необязательно вместе с одним или более другими компонентами с адъювантной активностью, включая, не ограничиваясь этим, соли алюминия, масляные и водные эмульсии, белки теплового шока, сапонины, препараты и производные липида А, гликолипиды, липосомы, агонисты TLR, такие как CpG ДНК или аналогичные агенты, цитокины, такие как GM-CSF или IL-12, или аналогичные агенты.

Некоторые соединения по изобретению могут быть эффективными иммуномодуляторами и, соответственно, следует проявлять осторожность при их обращении.

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют изобретение. Эти примеры не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения, а в большей степени для того, чтобы предоставить указания специалисту по приготовлению и применению соединений, композиций и способов по настоящему изобретению. Несмотря на то, что описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, специалист в данной области понимает, что могут быть сделаны различные изменения и модификации без отклонения от сущности и объема изобретения.

Следует понимать, что некоторые соединения по изобретению могут быть эффективными иммуномодуляторами и, следовательно, следует проявлять осторожность при их обращении.

Реакции, описанные здесь, применимы для получения соединений по изобретению, имеющих несколько различных заместителей (например, R¹, R² и т. д.), как здесь определено. Специалисту в данной области техники будет понятно, что, если определенный заместитель несовместим с синтетическими способами, описанными здесь, заместитель может быть защищен подходящей защитной группой, которая устойчива к условиям реакции. Специалистам в данной области хорошо известны подходящие защитные группы и способы защиты и снятия защиты с различных заместителей с использованием таких подходящих защитных групп,

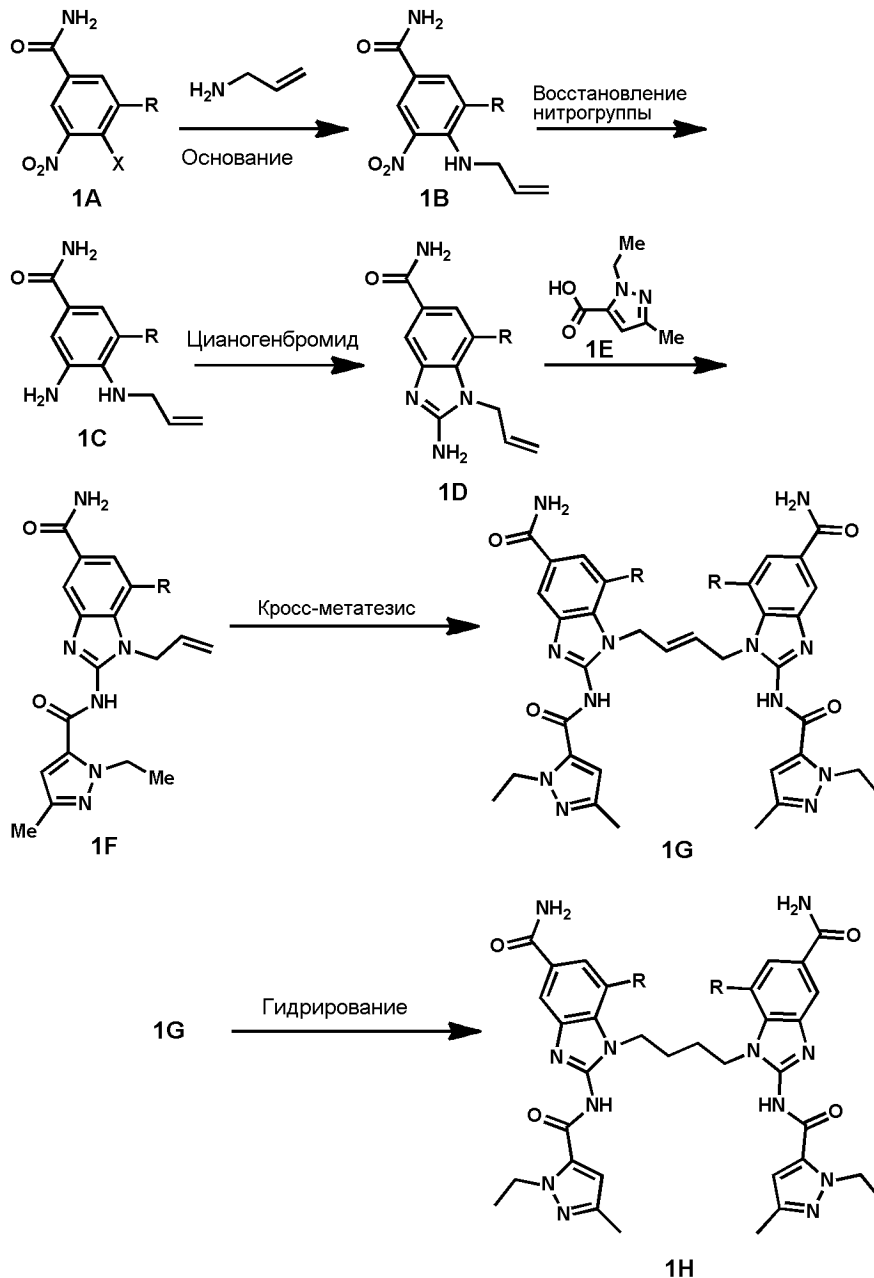
примеры которых можно найти в монографии Т. W. Greene «Protective Groups in Organic Synthesis» (4th edition, J. Wiley and Sons, 2006). Если не указано иное, то все исходные вещества были получены от коммерческих поставщиков и использованы без дальнейшей очистки.

Некоторые промежуточные соединения, описанные здесь, образуют еще один аспект изобретения.

Общие синтетические способы

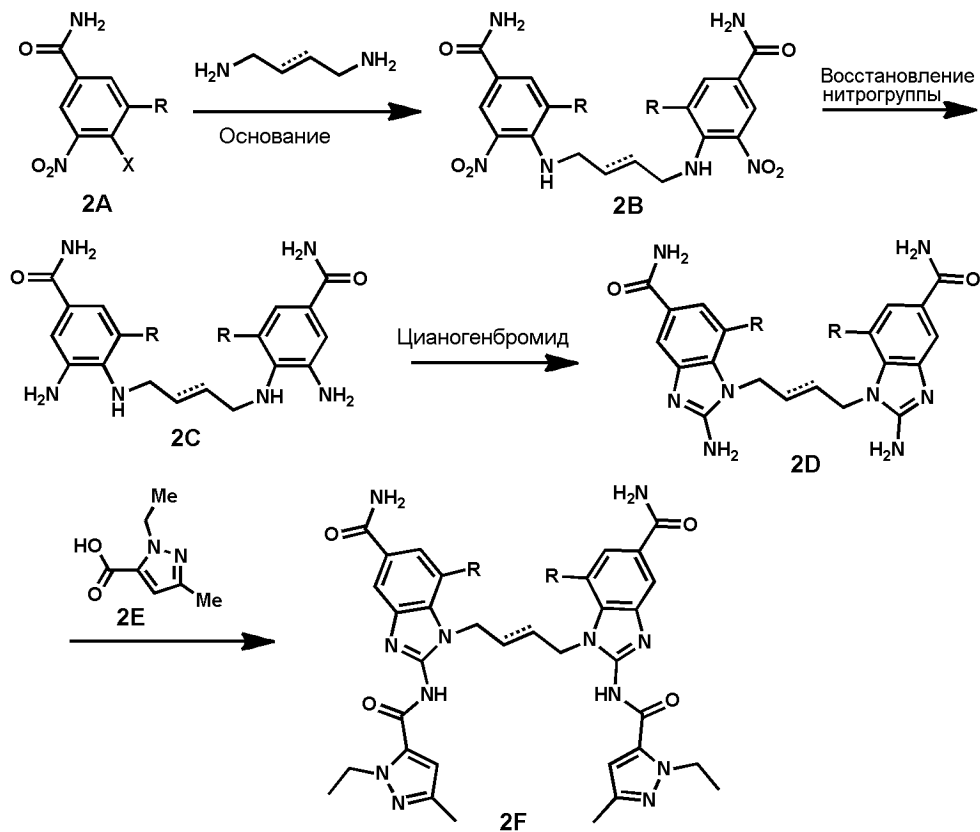
Соединения по настоящему изобретению можно получить с использованием синтетических процедур, показанных ниже на схемах реакций, которые можно легко адаптировать для получения других соединений по изобретению, опираясь на знания специалистов в области органической химии. Синтезы, представленные на этих схемах, применимы для получения соединений по изобретению, имеющих многочисленные различные R-групп с использованием подходящих предшественников, которые при необходимости соответствующим образом защищаются, для обеспечения совместимости с реакциями, описанными здесь. Последующее снятие защиты, когда это необходимо, дает соединения со свойствами, раскрытыми здесь. Несмотря на то, что схемы показаны с соединениями только формулы (I-N), (I-P) или (I), они иллюстрируют способы, которые могут быть использованы для получения соединений по изобретению. Промежуточные соединения (соединения, используемые при получении соединений по изобретению) также могут находиться в виде солей.

Способ 1: соответствующий нитрогалогенбензамид (1A) можно обработать амином (аллиламином, используемым в качестве примера) в щелочных условиях или в условиях, опосредованного металлом сочетания, с получением анилина (1B). Последующее восстановление нитрогруппы в соответствующих условиях дает дианилин (1C). Взаимодействие с цианогенбромидом обеспечивает аминокбензимидазол (1D). Пептидное сочетание аминокбензимидазола и пирозолкарбоновой кислоты (1E) образует мономер амидобензимидазола (1F). Реакция кросс-метатезиса между двумя молекулами (1F) дает ненасыщенный димер (1G), который можно гидрировать с получением насыщенного димера 1H.

Способ 1:

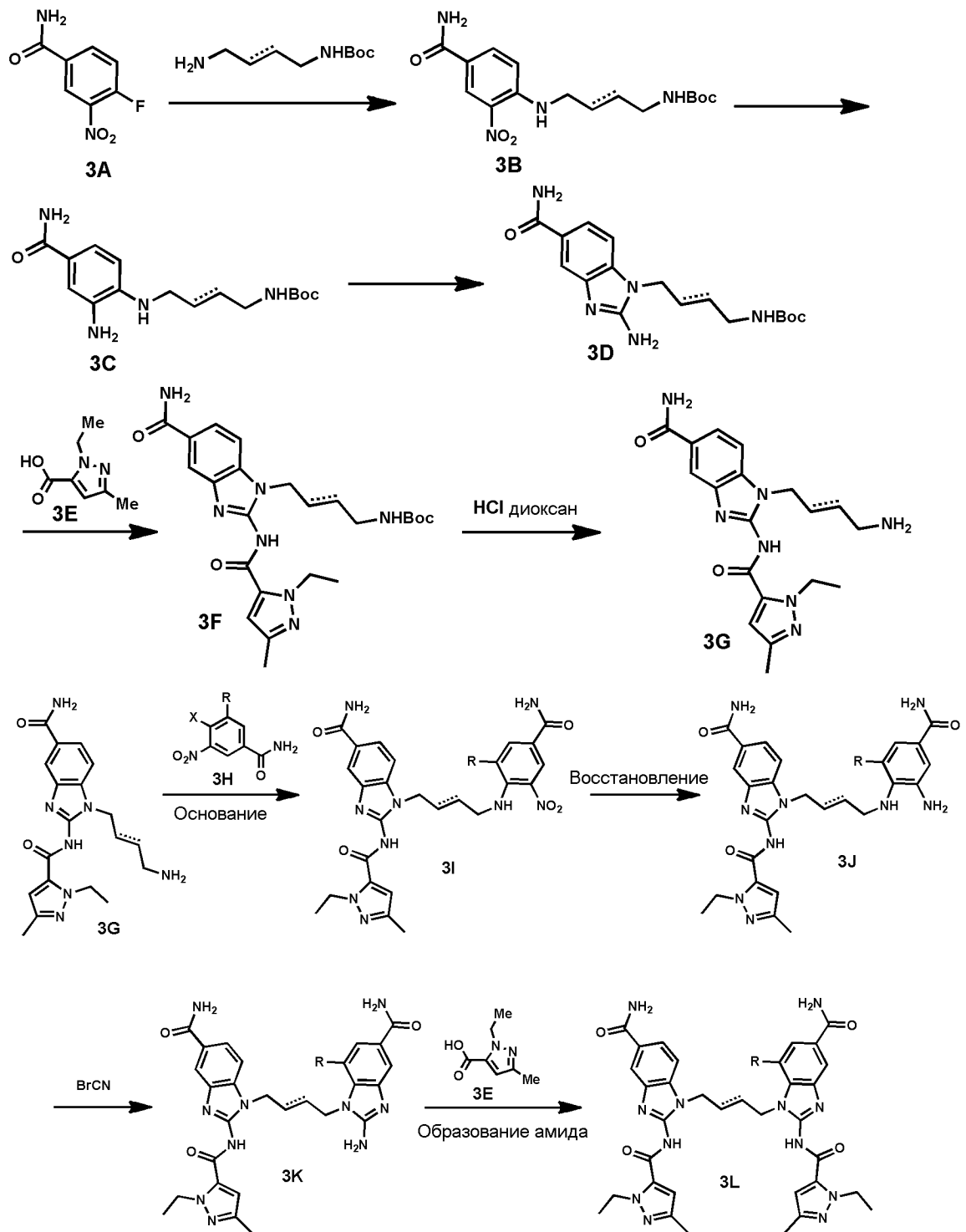
Способ 2: две молекулы соответствующего нитрогалогенбензамида (2A) можно обработать диамином в щелочных условиях или в условиях, опосредованного металлом сочетания, с получением бис-сочетанного анилина (2B). Последующее бис-восстановление нитрогрупп в соответствующих условиях может обеспечить дианилин (2C). Взаимодействие с цианогенбромидом дает димер аминокбензимидазола (2D). Пептидное сочетание бис-амин (2D) и двух молекул пиразолкарбоновой кислоты (2E) дает димер амидобензимидазола (2F).

Способ 2:



Способ 3: фторнитробензамид (3А) обрабатывают монозамещенным диамином в щелочных условиях или в условиях, опосредованного металлом сочетания, с получением анилина (3В). Последующее восстановление нитрогруппы в соответствующих условиях может обеспечить дианилин (3С). Взаимодействие с цианогенбромидом дает аминобензимидазол (3Д). Пептидное сочетание амина (3Д) и пиразолкарбоновой кислоты (3Е) дает амидобензимидазол (3И), с которого в соответствующих условиях может быть снята защита удалением аминозащитной группы с получением амина (3Г). Амин (3Г) можно сочетать с подходящим галогеннитробензамидом (3Н) с получением соединения (3И); восстановление нитрогруппы может дать дианилин (3J). Обработка соединения (3J) цианогенбромидом приводит к образованию аминобензимидазола (3К), который можно обработать пиразолкарбоновой кислотой (3Е) в условиях амидного сочетания с получением несимметричного димера (3Л).

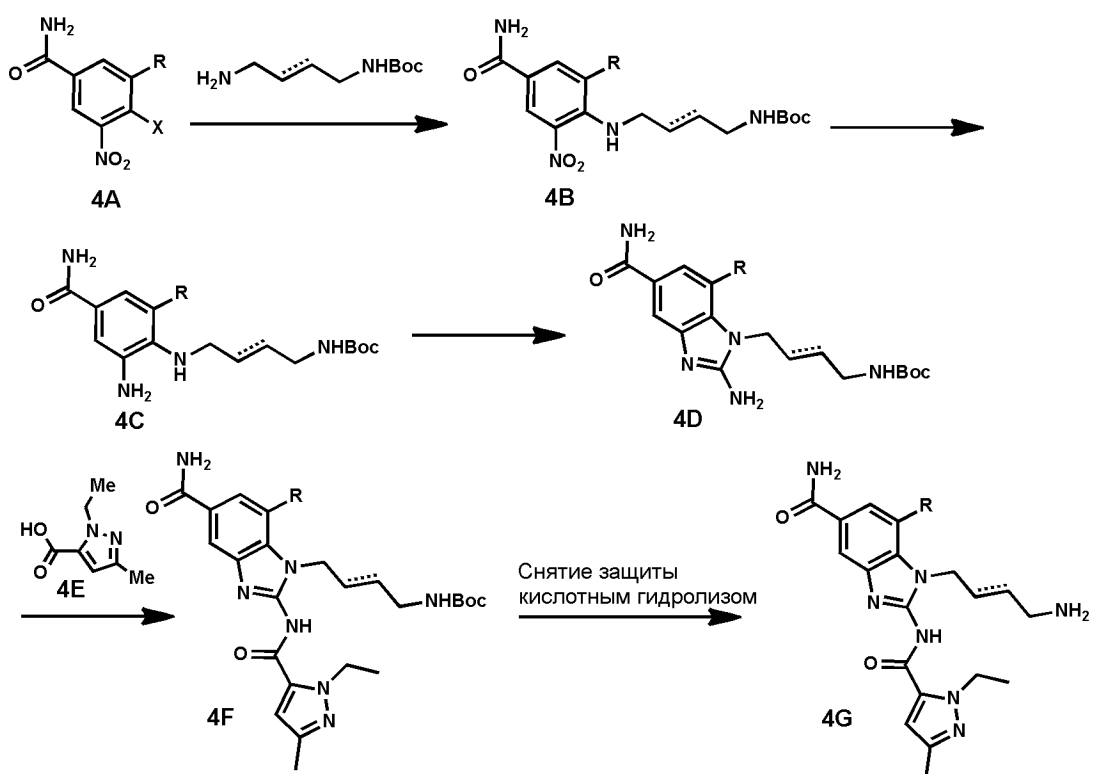
Способ 3:

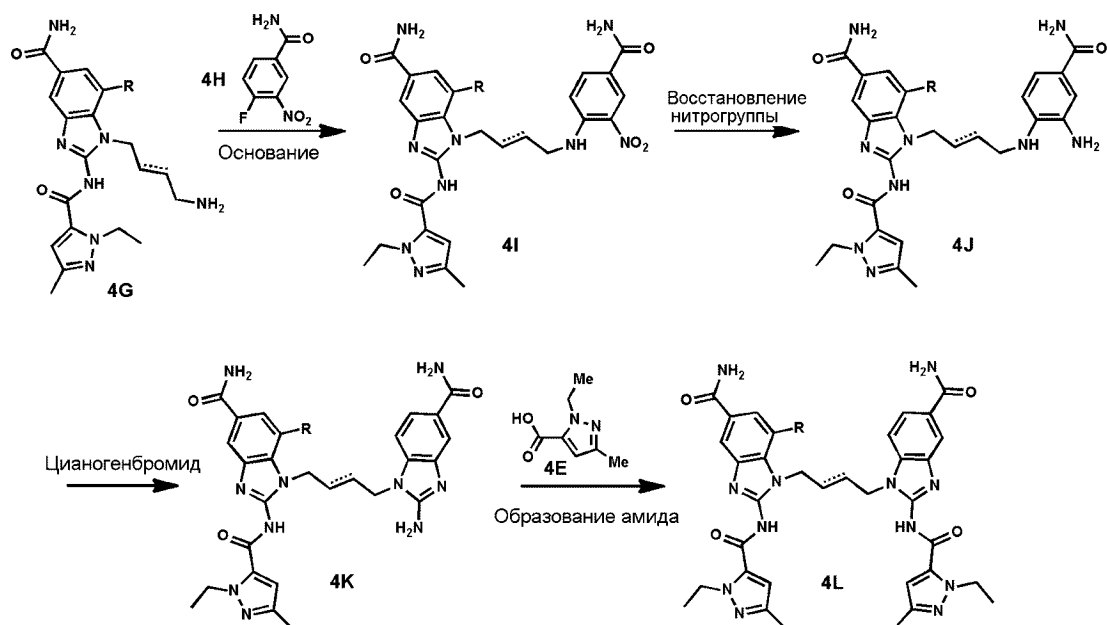


Способ 4: соответствующий нитрогалогенбензамид (4А) обрабатывают монозащищенным диамином в щелочных условиях или в условиях, опосредованного металлом сочетания, с получением аллиланилина (4В). Последующее восстановление нитрогруппы в соответствующих условиях обеспечивает дианилин (4С). Взаимодействие с цианогенбромидом дает аминокбензимидазол (4D). Пептидное сочетание амина (4D) и пиразолкарбоновой кислоты (4Е)

дает амидобензимидазол (4F), с которого в соответствующих условиях может быть снята защита удалением аминозащитной группы с получением амина (4G). Амин (4G) можно сочетать с фторнитробензамидом (4H) с получением соединения (4I), и затем восстановление нитрогруппы дает дианилин (4J). Обработка (4J) цианогенбромидом дает аминобензимидазол (4K), который можно обработать пиразолкарбоновой кислотой (4E) в условиях амидного сочетания с получением несимметричного димера (4L).

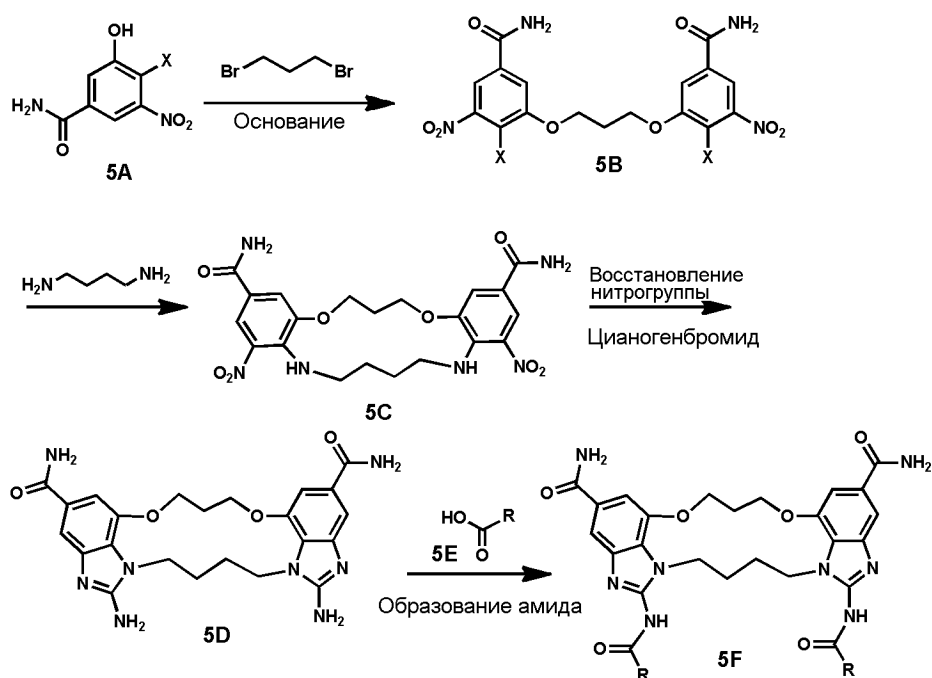
Способ 4:





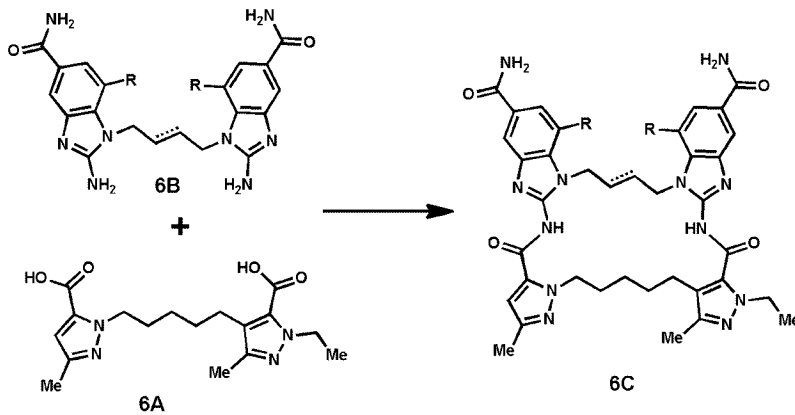
Способ 5: две молекулы соответствующего фенола (5A) подвергают взаимодействию с бис-электрофилом, таким как дибромпропан, с получением димера, связанного с эфиром (5B). Затем димер (5B) подвергают взаимодействию с соответствующим диамином с получением макроцикла (5C). Восстановление нитрогруппы с последующей обработкой цианогенбромидом дает бис-аминобензимидазол (5D). Амидное сочетание с подходящей кислотой (5E) дает макроциклический бис-амидобензимидазол (5F).

Способ 5:



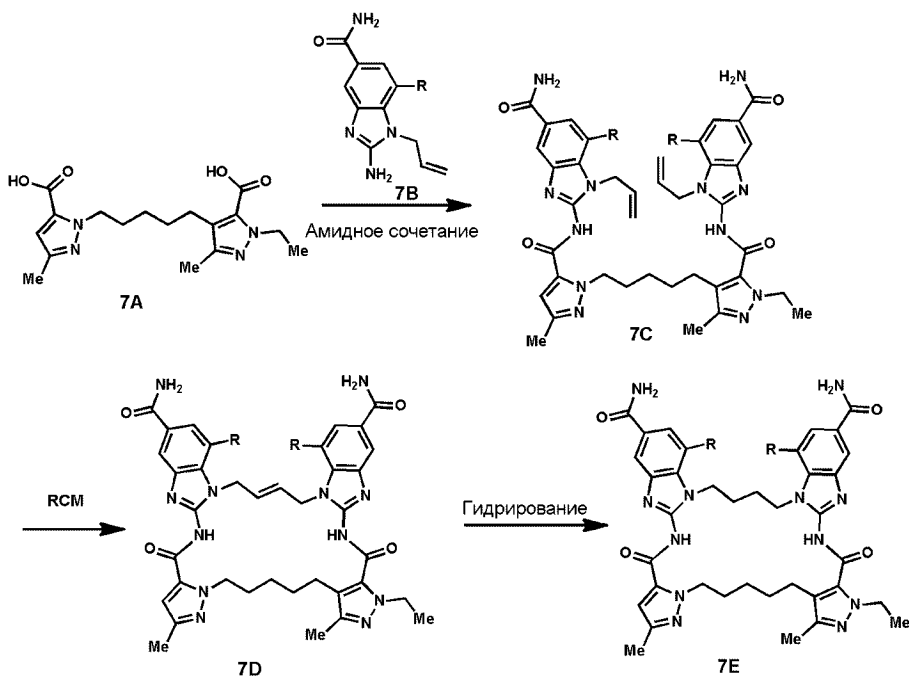
Способ 6: бис-пиразолкарбоновую кислоту 6A (способ 8) подвергают взаимодействию с димером аминокбензимидазола (6B) в условиях амидного сочетания с получением макроциклического амидобензимидазола (6C), где каждый R может быть одинаковым или различным.

Способ 6:



Способ 7: бис-пиразолкарбоновую кислоту 7A (способ 8) подвергают взаимодействию с двумя молекулами аминокбензимидазола (7B) в условиях амидного сочетания с получением пиразол-связанного димера (7C). Реакция метатезиса с замыканием кольца позволяет получить ненасыщенный макроцикл (7D), который можно гидрировать с получением насыщенного макроциклического амидобензимидазола (7E).

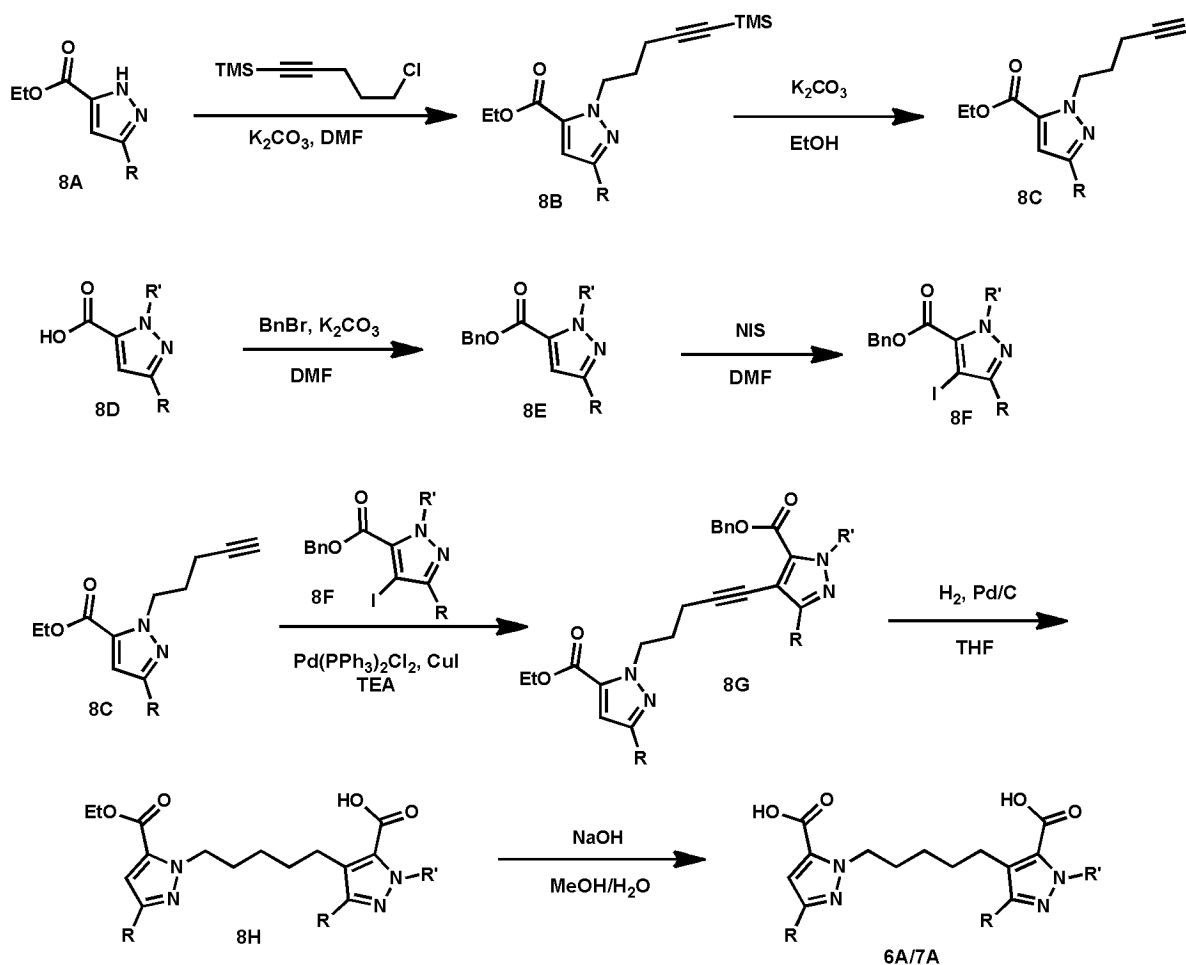
Способ 7:



Способ 8: замещенный (пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиразолкарбоксилат (8С) можно получить N-алкилированием замещенного 1Н-пиразолкарбоксилата (8А) с использованием (5-хлорпент-1-ин-1-ил)триметилсилана с последующим десилилированием. 4-Иод-1Н-пиразолкарбоксилат (8F) может быть получен этерификацией соответствующей 1Н-пиразолкарбоновой кислоты (8D) с последующим иодированием с использованием 1-иодпирролин-2,5-диона. Катализируемое палладием сочетание замещенного (пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиразол-карбоксилата (8С) с 4-иод-1Н-пиразолкарбоксилатом (8F) дает алкинилсвязанный бис-пиразол (8G). Гидрирование алкинилсвязанного бис-пиразола с последующим гидролизом обеспечивает бис-пиразолкарбоновую кислоту, используемую в способах 6 и 7 (6А/7А) выше.

Способ

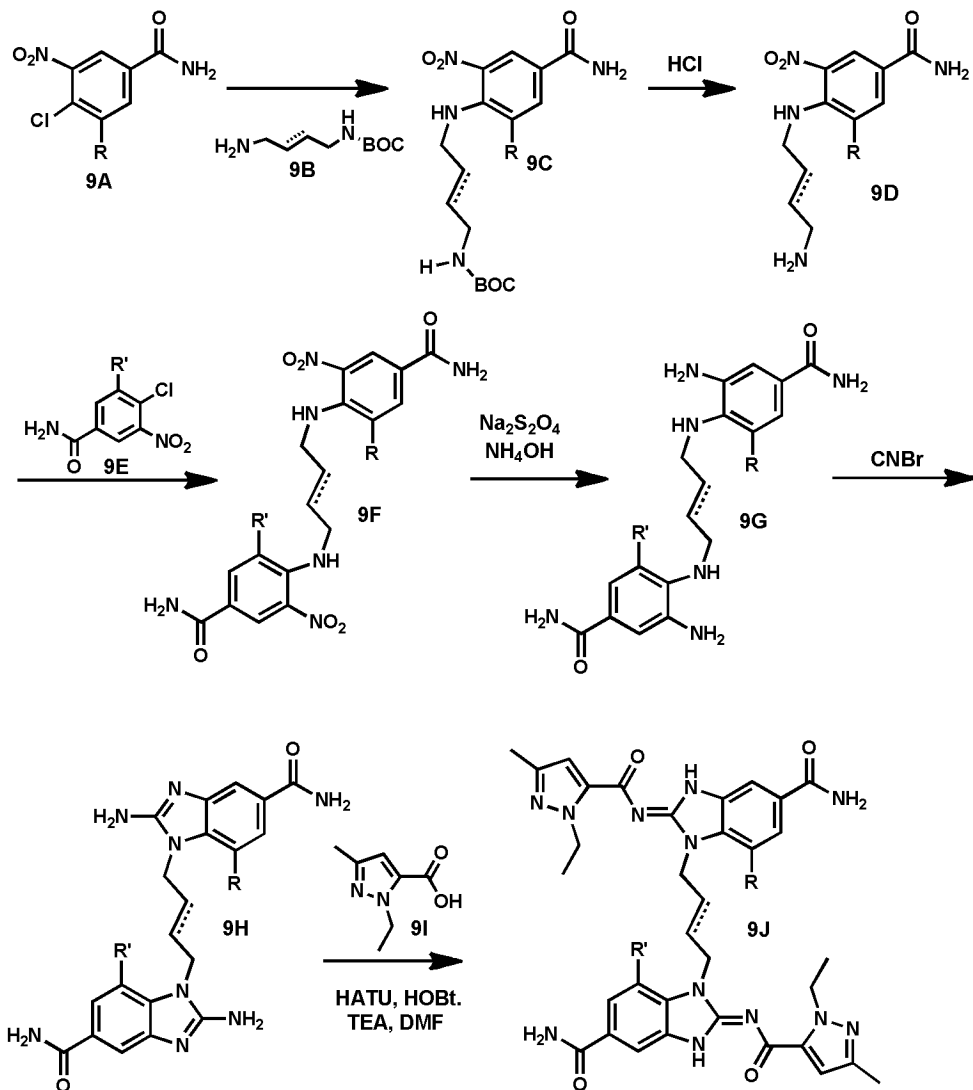
8:



Способ 9: соответствующий нитрогалогенбензамид (9А) можно обработать монозамещенным диамином (таким как 9В) в щелочных условиях или в условиях, опосредованного металлом сочетания, с

получением сочетанного анилина (9С). Последующее снятие защиты с первичного амина обеспечивает амин 9D. Второй нитрогалогенбензамид (9E) можно подвергнуть взаимодействию с амином 9D в щелочных условиях или в условиях, опосредованного металлом сочетания, с получением бис-нитродимерного бензамида (9F). Двойное восстановление нитрогрупп в соответствующих условиях может обеспечить дианилин (9G). Взаимодействие с цианогенбромидом дает димер аминокбензимидазола (9H). Пептидное сочетание бис-амина 9H и двух молекул пиразолкарбоновой кислоты (9I) образует димер амидобензимидазола (9J).

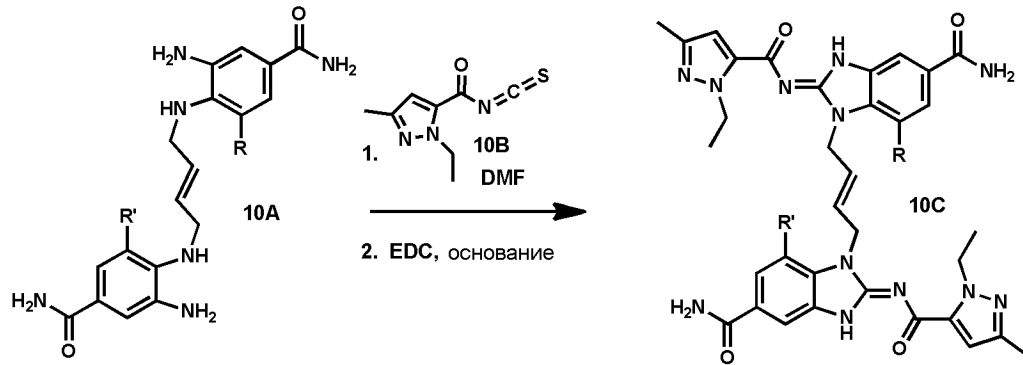
Способ 9:



Способ 10: тетраанилин (10А, полученный способом 9 или другим общим способом) можно обработать изотиоцианатом (10В) до полного завершения реакции. После завершения стадии 1 добавляют

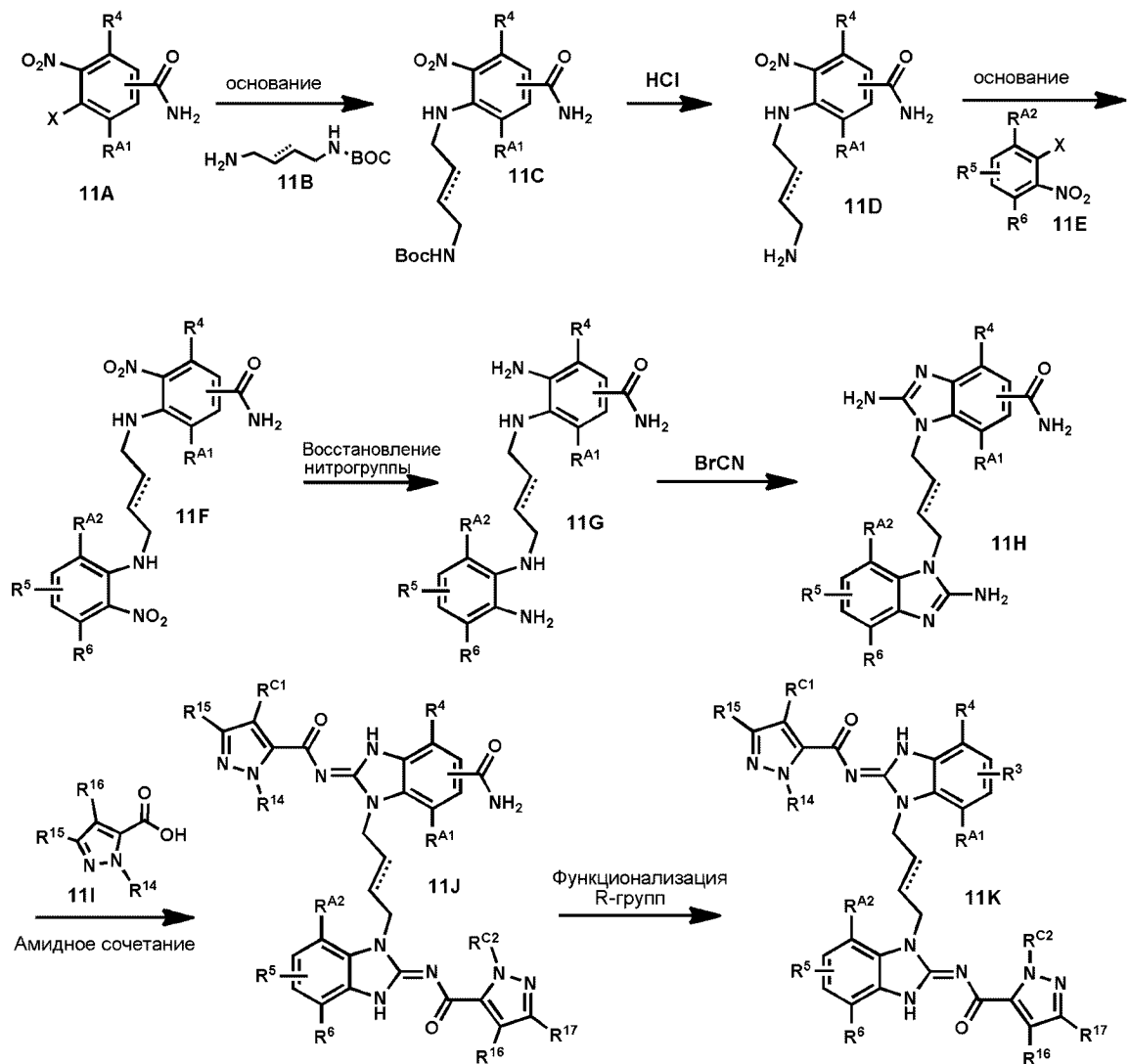
EDC (или другой подходящий реагент для сочетания) и триэтиламин (или другое подходящее основание) и реакционную смесь перемешивают до завершения с получением димера амидобензимидазола (10°C).

Способ 10:



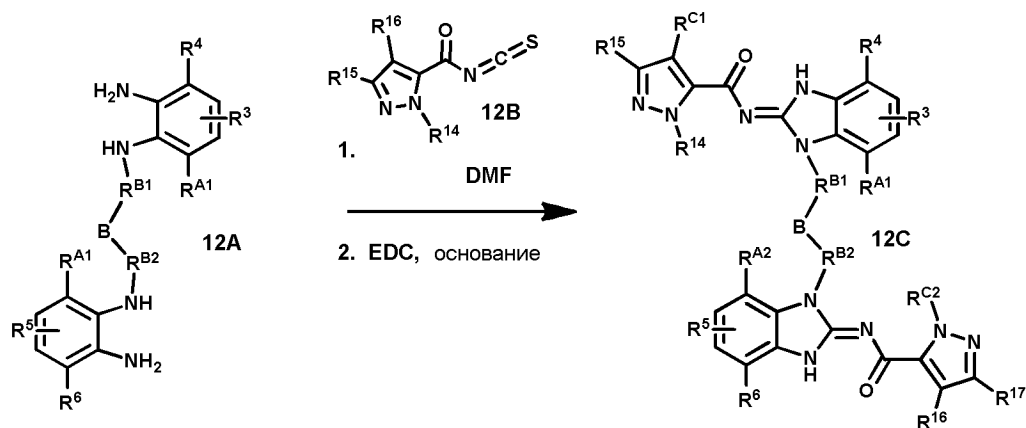
Способ 11: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), (I-P) или формуле (I). Соответствующим образом замещенный галогеннитробензамид (11A) подвергают взаимодействию с монозащищенным диаминном, таким как соединение 11B, с получением нитроанилина 11C. Снятие защиты удалением аминозащитной группы дает амин 11D, который можно подвергнуть взаимодействию с галогеннитрофенильным производным 11E с получением бис-нитро-11F. Восстановление обеих нитрогрупп будет давать бис-анилин 11G, который обрабатывают цианогенбромидом с получением бис-аминобензимидазола 11H. Амидное сочетание с пиразолкарбоновой кислотой, такой как 11I, дает замещенный димер амидобензимидазола 11J. Когда соответствующие функциональные группы присутствуют в 11J, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность получить дополнительные соединения, такие как 11K.

Способ 11:



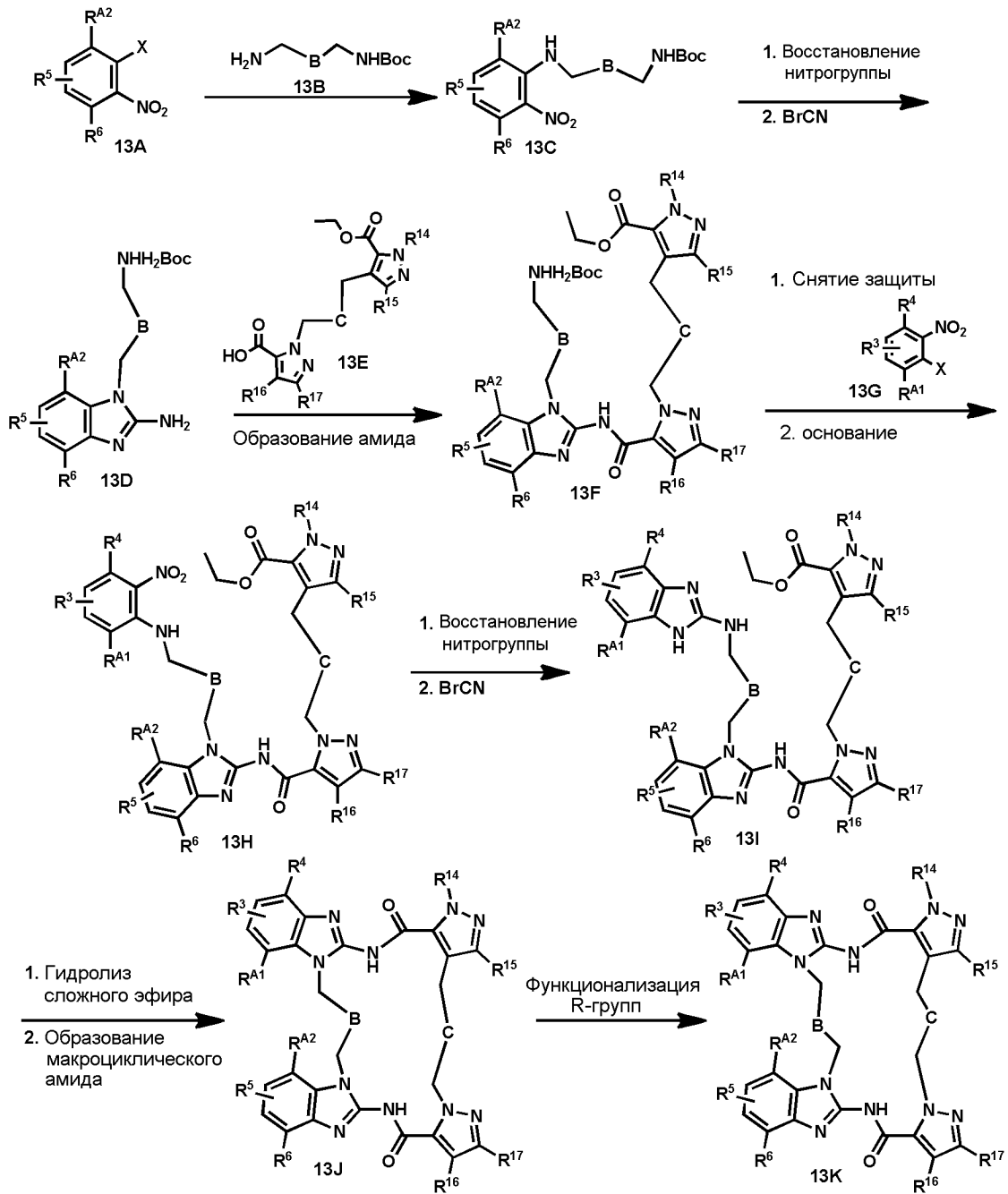
Способ 12: в способе 12 $R^{C2}=R^{14}$, $R^{17}=R^{15}$ и $R^{16}=R^{C1}$, все остальные переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Тетраанилин (12A, полученный способом 11, 16 или другим общим способом) можно обработать изотиоцианатом, таким как 12B, до полного завершения реакции. После завершения стадии 1 добавляют EDC (или другой подходящий реагент для сочетания) и триэтиламин (или другое подходящее основание), и реакционную смесь перемешивают до завершения реакция с получением димера амидобензимидазола (12°C).

Способ 12:



Способ 13: в способе 13 все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). С использованием данного способа можно получить макроциклические соединения с замещениями. Замещенное галогеннитрофенильное производное (13A) обрабатывают подходящим диамином (13B), содержащим линкерную группу (B) между двумя аминогруппами, с получением амина 13C. Восстановление нитрогруппы с последующей обработкой цианогенбромидом может дать аминобензимидазол 13D. Амидное сочетание соединения 13D и моно-бис-пиразолкарбоновой кислоты (такой как 13E), содержащей линкерную группу (C) между двумя пиразолами, позволит получить амидобензимидазол (13F). Снятие защиты с аминогруппы дает возможность присоединения ко второму замещенному галогеннитрофенилу (13G) с получением нитроэфира 13H. Восстановление нитрогруппы соединения 13H с последующей обработкой цианогенбромидом дает аминобензимидазол 13I. Затем гидролиз сложного пиразолового эфира обеспечивает образование макроциклического амида для получения макроциклического амидобензимидазола 13J. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 13J, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность получения дополнительных соединений, таких как 13K.

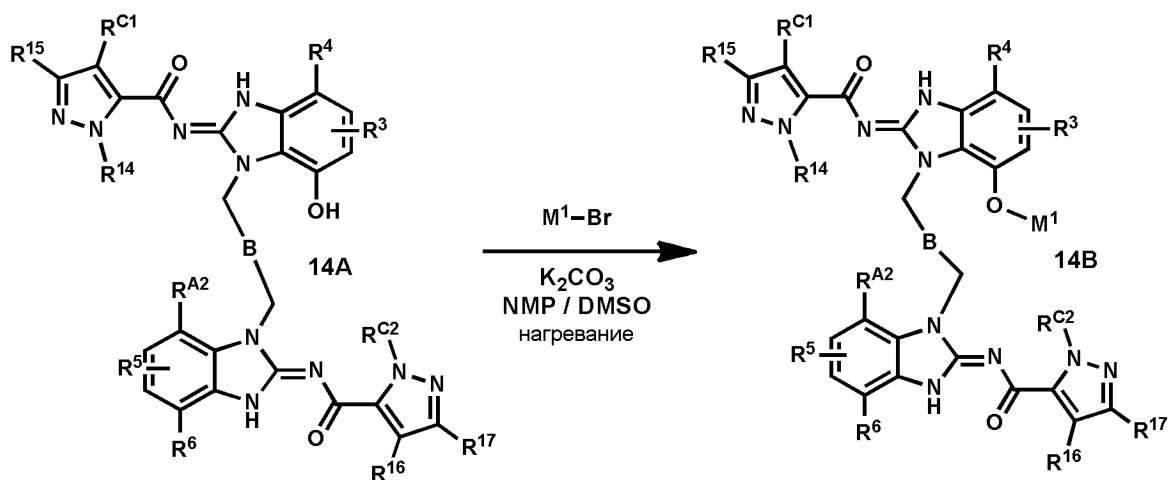
Способ 13:



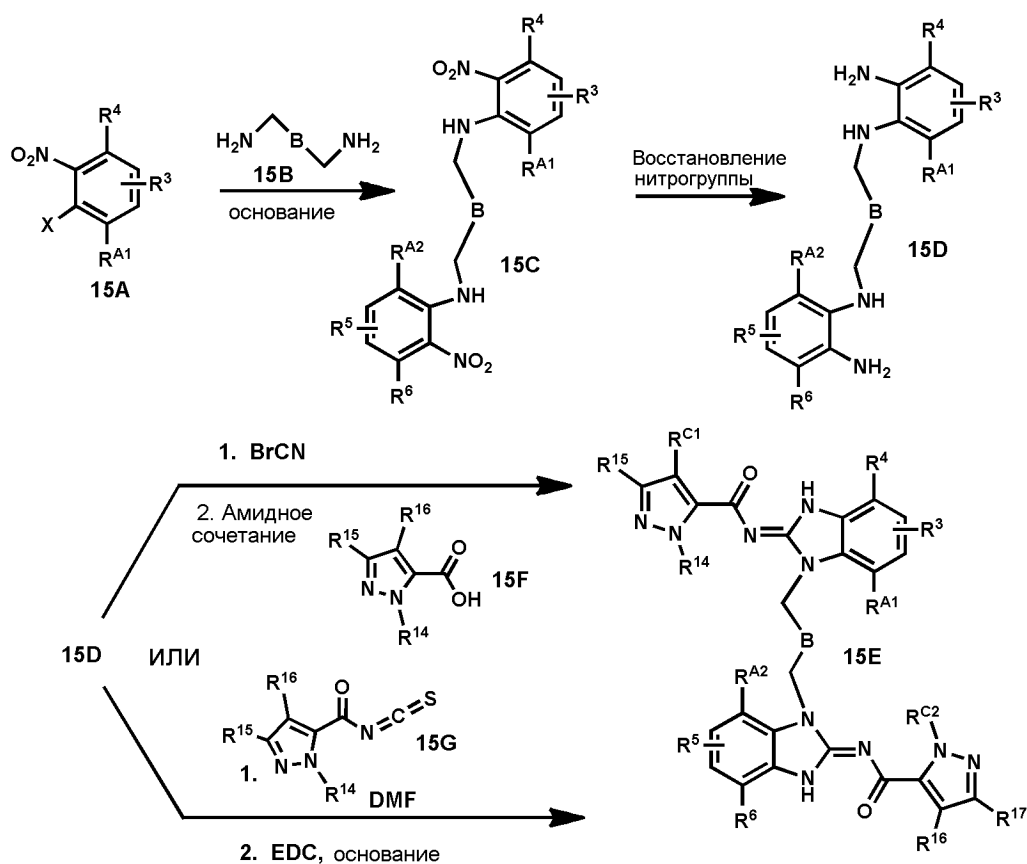
Способ 14: $-O-M^1$ определяется как необязательно замещенный (C_1-C_6 алкил)окси, как определено для R^{A1} , когда φ равно 0 в формуле (I) формулы (I-N) или формуле (I-P). Все остальные переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Димерный амидобензимидазол, содержащий фенол, такой как соединение 14А, полученный одним из общих способов синтеза, описанных здесь, может быть алкилирован в феноле с использованием подходящего алкилирующего агента, такого как алкилбромид и основание, такое как карбонат калия. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 14В, то

дальнейшая функционализация этих групп дает возможность для получения дополнительных соединений.

Способ 14:



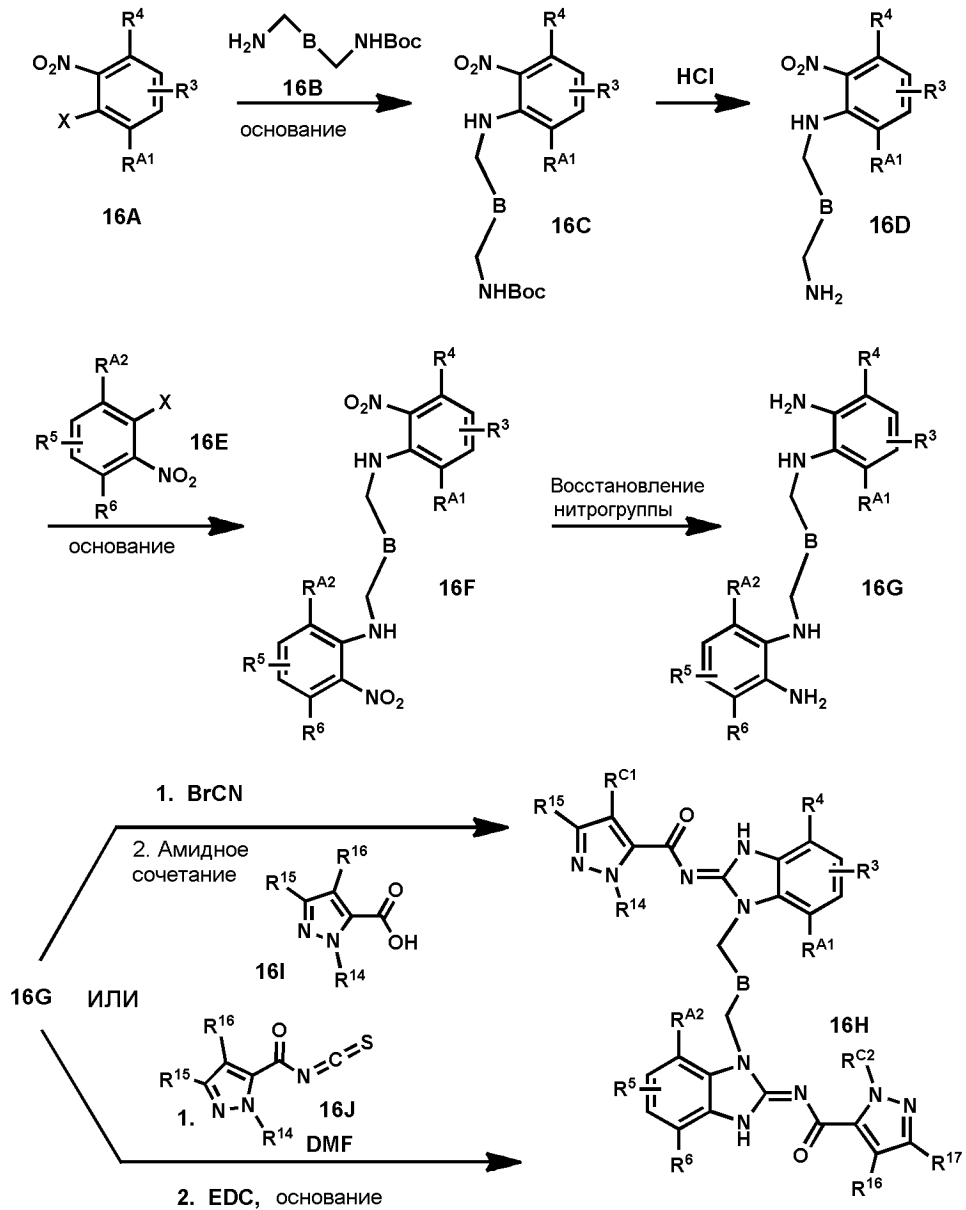
Способ 15: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Соответствующим образом замещенное галогеннитрофенильное производное (15A) подвергают взаимодействию с диамином, содержащим линкерную группу (B), такую как 15B, с получением бис-нитродимера 15C. Восстановление обеих нитрогрупп будет давать тетраанилин 15D, который можно превратить в димер амидобензимидазола (15E), одним из двух способов: 1) обработкой цианогенбромидом с получением бис-аминобензимидазола с последующим амидным сочетанием с пиразолкарбоновой кислотой, такой как 15F; или 2) обработкой изотиоцианатом (15G) до полного завершения реакции, затем добавлением EDC (или другого подходящего реагента для сочетания) и триэтиламина (или другого подходящего основания), и реакционную смесь перемешивают до завершения реакции. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 15E, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность для получения дополнительных соединений.



Способ 16: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Соответствующим образом замещенное галогеннитрофенильное производное (16A) подвергают взаимодействию с монозащищенным диамином, содержащим линкерную группу (B), таким как 16B, с получением нитроанилина 16C. Снятие защиты удалением аминозащитной группы дает амин 16D, который можно подвергнуть взаимодействию с галогеннитрофенильным производным 16E с получением бис-нитродимера 16F. Восстановление обеих нитрогрупп будет обеспечивать тетраанилин 16G, который может быть превращен в димер амидобензимидазола (16H), одним из двух способов: 1) обработкой цианогенбромидом с получением бис-аминобензимидазола с последующим амидным сочетанием с пиразолкарбоновой кислотой, такой как 16I; или 2) обработкой изотиоцианатом (16J) до полного завершения реакции, затем добавлением EDC (или другого подходящего реагента для сочетания) и триэтиламина (или другого подходящего основания), и реакционную смесь перемешивают до завершения реакции. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 16H, то

дальнейшая функционализация этих групп дает возможность для получения дополнительных соединений.

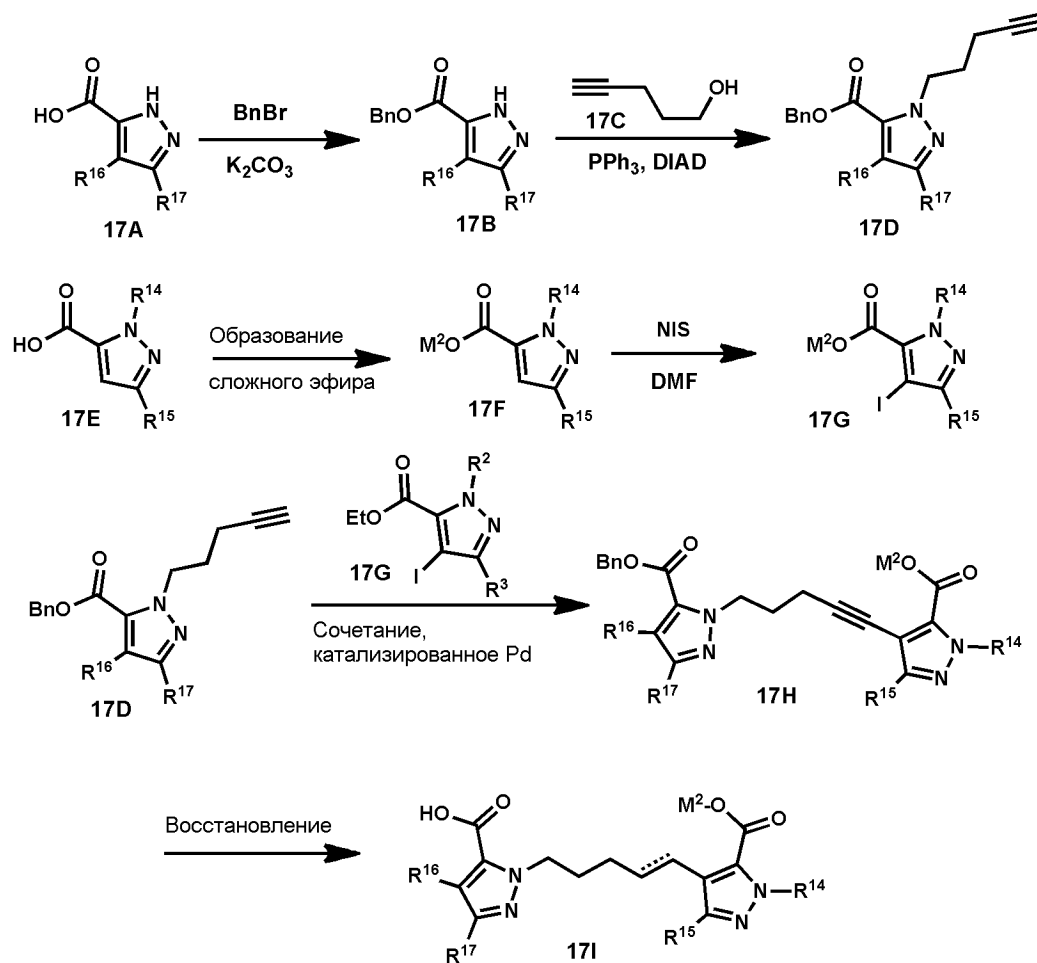
Способ 16:



Способ 17: M^2 представляет $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, или COOM^2 может представлять любой сложный эфир, который неактивен для гидролиза бензильного эфира. Все остальные переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Замещенный пиразоловый эфир, такой как (пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиразол-карбоксилат (17D), может быть получен этерификацией замещенного 1Н-пиразол-карбоксилата (17A) с получением сложного эфира 17В с последующим N-алкилированием в условиях реакции Мицунобу. 4-Иодпиразоловый эфир (17G) может

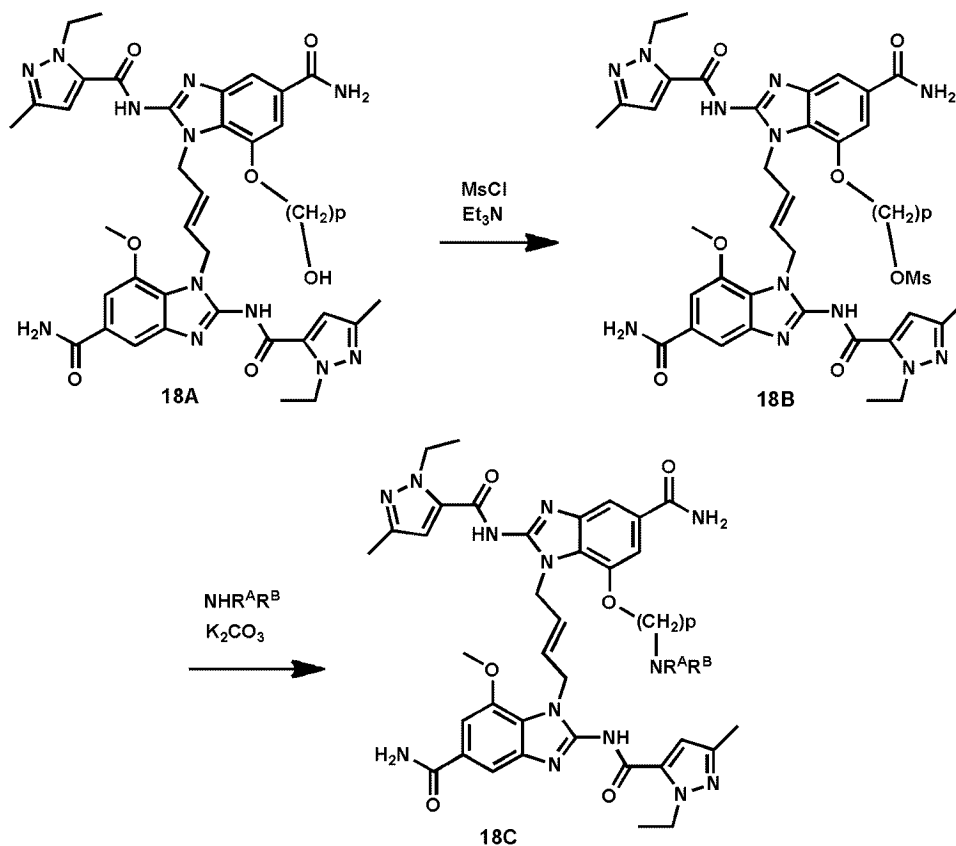
быть получен этерификацией соответствующей пиразолкарбоновой кислоты (17E) с последующим иодированием с использованием 1-иодпирролидин-2,5-диона (NIS). Катализируемое палладием сочетание алкилированного пиразола, такого как 17D, с 4-иод-пиразоловым эфиром (17G) дает связанный бис-пиразол (17H). Восстановление и гидрогенолиз связанного бис-пиразола будет давать бис-пиразолкарбоновую монокислоту (17I).

Способ 17:

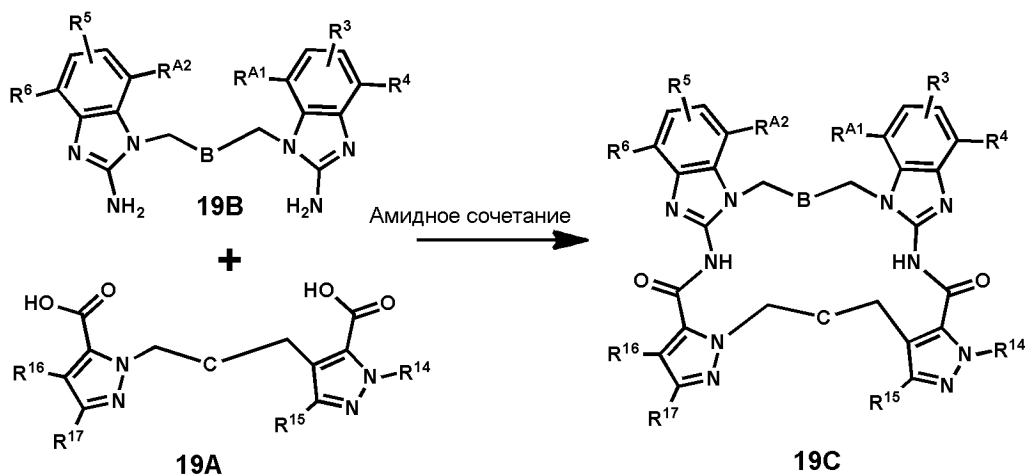


Метод 18: все переменные имеют значения, определенные в формуле (A). (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (18A) можно обработать метансульфонилхлоридом и триэтиламином. После завершения стадии 1 полученный мезилат (18B) обрабатывают амином ($\text{NHR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$) и K_2CO_3 и реакционную смесь нагревают при $50-80^\circ\text{C}$ до полного завершения реакции с получением целевых соединений

(18°C).

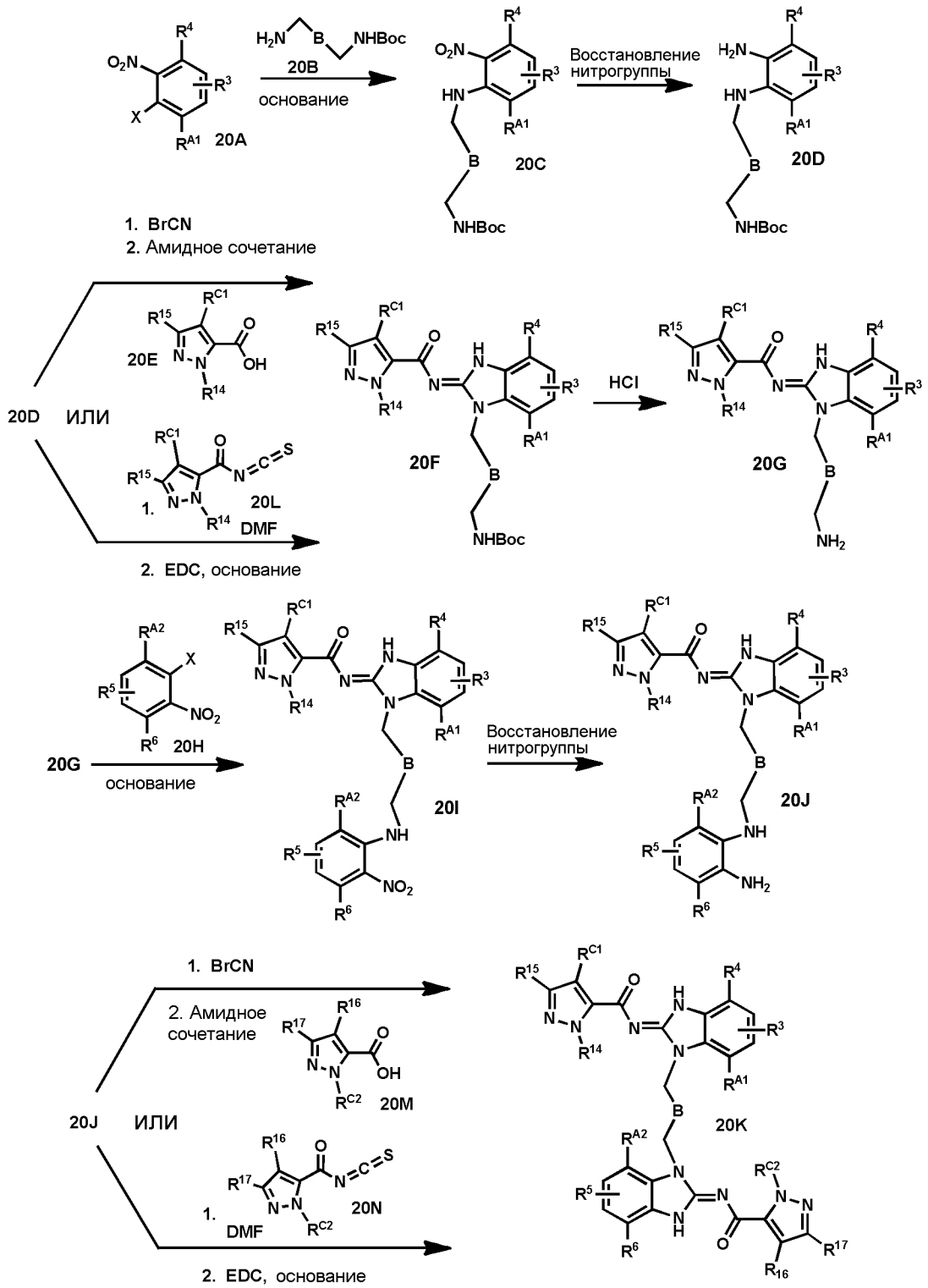
Способ 18:

Способ 19: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Соответствующим образом замещенный бис-аминобензимидазол (19B), содержащий линкерную группу (B), полученный с помощью одного из способов, описанных здесь, подвергают взаимодействию с бис-пиразолом (19A), содержащим линкерную группу (C), и реагентами амидного сочетания с получением макроциклического бис-амидобензимидазола.

Способ 19:

Способ 20: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Соответствующим образом замещенное галогеннитрофенильное производное (20A) подвергают взаимодействию с монозащищенным диамином, содержащим линкерную группу (B), таким как 20B, с получением нитроанилина 20C. Восстановление нитрогруппы в соответствующих условиях дает дианилин 20D, который можно превратить в амидобензимидазол 20F, одним из двух способов: 1) обработкой цианогенбромидом с последующим амидным сочетанием с пиразолкарбоновой кислотой, такой как 20E; или 2) обработкой изотиоцианатом (20L) до полного завершения реакции, затем добавлением EDC (или другого подходящего реагента для сочетания) и триэтиламина (или другого подходящего основания), и реакцию смесь перемешивают до завершения реакции. Снятие защиты удалением аминозащитной группы дает амин 20G, который можно подвергнуть взаимодействию с галогеннитрофенильным производным 20H с получением димерного нитроанилина 20I. Восстановление нитрогруппы обеспечит бис-анилин 20J, который может быть превращен в димер амидобензимидазола (20K), одним из двух способов: 1) обработкой цианогенбромидом с получением бис-аминобензимидазола с последующим амидным сочетанием с пиразолкарбоновой кислотой, такой как 20M; или 2) обработкой изотиоцианатом (20N) до полного завершения реакции, затем добавлением EDC (или другого подходящего реагента для сочетания) и триэтиламина (или другого подходящего основания), и реакцию смесь перемешивают до завершения реакции. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 20K, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность получить дополнительные соединения.

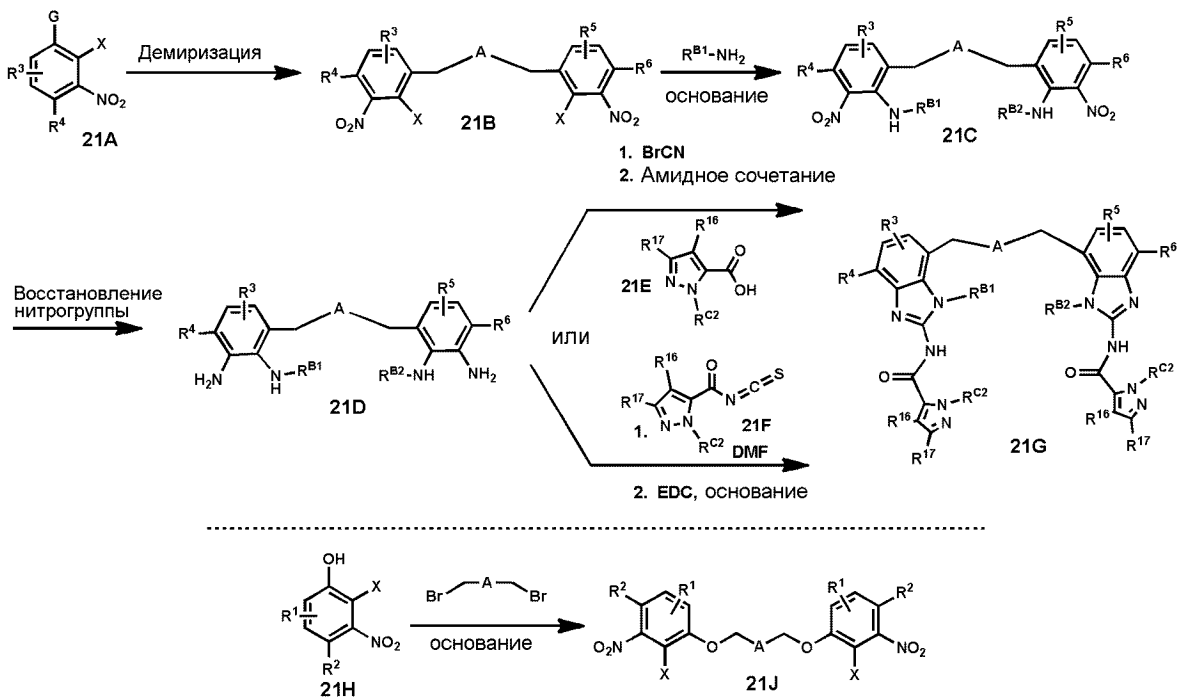
Способ 20:



Способ 21: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Две молекулы подходящего функционализированного нитрогалогенфенила (21A) димеризуют с получением бис-нитродимера 21B, содержащего линкерную группу (A). Затем соединение 21B подвергают взаимодействию с амином или диамином с получением дианилина 21C. Восстановление нитрогрупп дает тетраанилин 21C, который можно

превратить в димер амидобензимидазола (21G), одним из двух способов: 1) обработкой цианогенбромидом с получением бис-аминобензимидазола с последующим амидным сочетанием с пиразолкарбоновой кислотой, такой как 21E; или 2) обработкой изотиоцианатом (21F) до завершения реакции, затем добавлением EDC (или другого подходящего реагента для сочетания) и триэтиламина (или другого подходящего основания), и реакционную смесь перемешивают до завершения реакции. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 21G, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность получить дополнительные соединения. Общим примером димеризации является взаимодействие подходящего нитрофенола (21H) с бис-галогенидом и основанием с получением димера бис-фенола 21J.

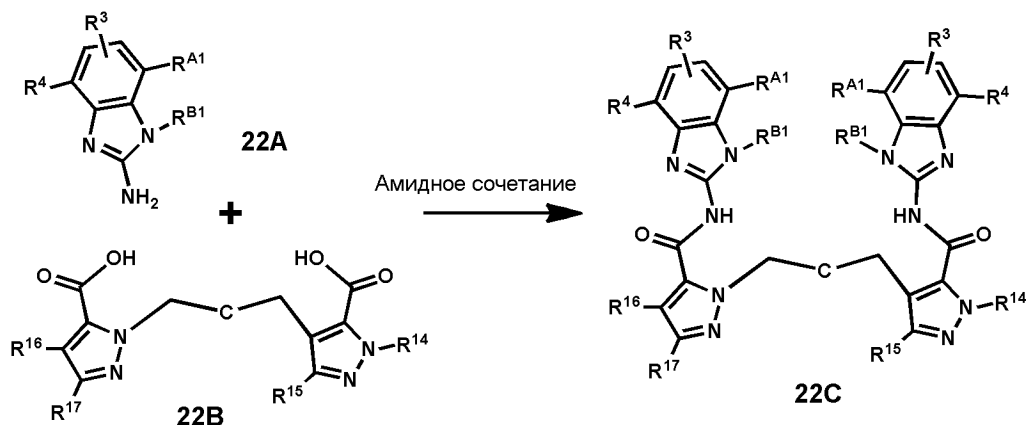
Способ 21:



Способ 22: все переменные имеют значения, определенные в формуле (I-N), формуле (I-P) или формуле (I). Соответствующим образом замещенный аминокбензимидазол (22A), полученный одним из способов, описанных здесь, подвергают взаимодействию с бис-пиразолом (22B), содержащим линкерную группу (C), и реагентами для амидного сочетания с получением димерного бис-амидобензимидазола. Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 22C, то дальнейшая функционализация этих групп

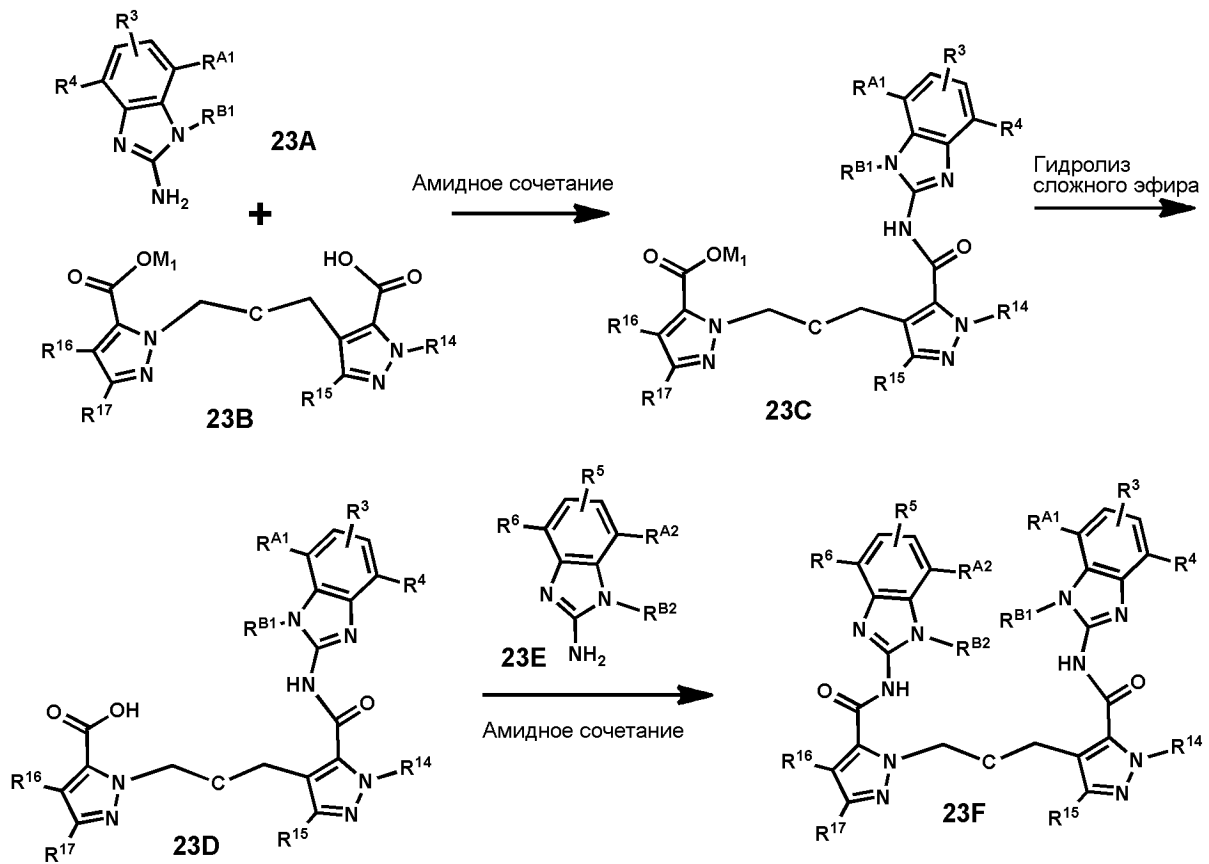
дает возможность для получения дополнительных соединений.

Способ 22:



Способ 23: все переменные имеют значения, определенные для формулы (I-N), формулы (I-P) или формулы (I). Соответствующим образом замещенный аминобензимидазол (23A), полученный одним из способов, описанных здесь, подвергают взаимодействию с бис-пиразолол-монокарбоновой кислотой (23B), содержащей линкерную группу (C), и реагентами для амидного сочетания с получением эфира амидобензимидазола, такого как 23C. Гидролиз сложного пиразололового эфира дает кислоту 23D, которую можно сочетать со вторым аминобензимидазолом (23E), с получением димерного бис-амидобензимидазола (23F). Когда подходящие функциональные группы присутствуют в 23F, то дальнейшая функционализация этих групп дает возможность для получения дополнительных соединений.

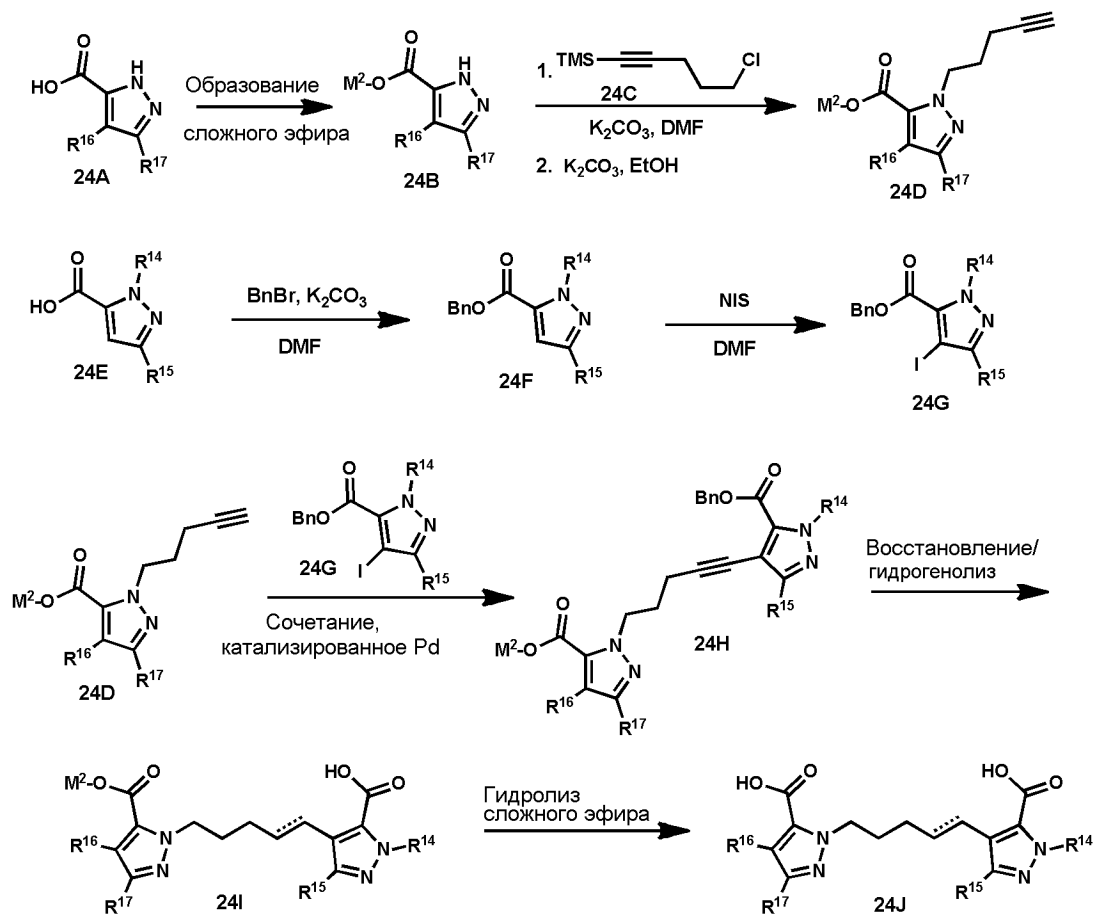
Способ 23:



Способ 24: M² представляет C₁-C₆алкил, или COOM² может представлять любой сложный эфир, который неактивен для гидрогенолиза бензилового эфира. Все остальные переменные имеют значения, определенные для формулы (I-N), формулы (I-P) или формулы (I). Замещенный сложный пиразоловый эфир, такой как (пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиразолкарбоксилат (24D), может быть получен этерификацией замещенного 1Н-пиразол-карбоксилата (24A) с получением сложного эфира 24В с последующим N-алкилированием в подходящих условиях, таких как присутствие алкилгалогенида и основания. В случае использования (5-хлорпент-1-ин-1-ил)триметилсилана, последующее десилилирование дает пиразоловый эфир 24D. 4-иодпиразоловый эфир (24G) можно получить этерификацией соответствующей пиразолкарбоновой кислоты (24Е) с последующим иодированием с использованием 1-иодпирролидин-2,5-диона (NIS). Катализируемое палладием сочетание алкилированного пиразола, такого как 24D, с 4-иодпиразоловым эфиром (24G) дает связанный бис-пиразол (24H). Восстановление и гидрогенолиз связанного биспиразола будет обеспечивать бис-пиразол-

монокарбоновую кислоту (24I), которую можно дополнительно гидролизовать, чтобы получить бис-пиразол-дикислоту 24J.

Способ 24:



Понятно, что в любом из способов, описанных выше, может быть изменен точный порядок стадий синтеза, с помощью которых различные группы и фрагменты вводятся в молекулу. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что последующие преобразования и реакции не будут влиять на группы или фрагменты, введенные на одной стадии способа, и соответственно выбор порядка синтетических стадий.

Названия промежуточных и конечных соединений, описанных здесь, были образованы с использованием программ для наименования химических соединений ChemDraw Pro 12.0.2.1076 Plug-In inside Perkin Elmer E-Notebook или MarvinSketch 5.11.4_b82 (Chemaxon).

Специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых случаях эти программы могут называть структурно изображенное соединение в виде таутомера или изомера этого

соединения. Следует понимать, что любая ссылка на названное соединение или структурно изображенное соединение предназначена для охвата всех таутомеров или изомеров таких соединений и любых смесей таутомеров и/или их изомеров.

Определения для условий анализа ЖХ-МС, перечисленные ниже, и относятся ко всем соединениям.

| ЖХ-МС метод | ЖХ-МС метод А | | |
|--------------------|----------------------|-----------------|------------------------------|
| Длина волны | 214 нм и 254 нм | | |
| Прибор | Agilent 1200-6110 | | |
| Колонка | Halo C18 4,6×50 мкм | | |
| Скорость потока | 1,8 мл/мин | | |
| Градиентный метод | Время (мин) | АСN (0,05% ТФК) | Н ₂ O (0,05% ТФК) |
| | 0 | 5 | 95 |
| | 1 | 95 | 5 |
| | 2 | 95 | 5 |
| | 2,5 | 5 | 95 |
| ЖХ-МС метод | ЖХ-МС метод В | | |
| Длина волны | 214 нм и 254 нм | | |
| Прибор | Shimadzu 2020 | | |
| Колонка | Halo C18 4,6×50 мкм | | |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин | | |
| Градиентный метод | Время (мин) | АСN (0,05% ТФК) | Н ₂ O (0,05% ТФК) |
| | 0 | 5 | 95 |
| | 1 | 95 | 5 |
| | 4 | 95 | 5 |
| | 4,5 | 5 | 95 |
| | 5 | 5 | 95 |

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод С

Прибор

| | |
|-----|---|
| ЖХ: | Shimadzu 10Avp (контроллер, насосы и УФ-детектор) |
| УФ: | Shimadzu 10AVp (214 нм) |
| ELS | Sedere Sedex 75C (45C) |
| МС: | <i>PE Sciex 150EX с одиночным квадруполем</i> Полярность (положительная); режим (профиль); время сканирования (0,33 с); стадия (0,2 m/z) капилляр В (5500); конус В (25-45) <i>или Waters ZQ с одиночным квадруполем</i> Полярность (положительная); режим (континуум); время сканирования (0,25 с); стадия (0,2 m/z) капилляр В (3500); конус В (25-35) |

| | | | |
|-----------------|--|----------------|----------------------|
| Автосамплер | СТС Leap; петля 3 мкл; стандартный объем инъектирования=2 мкл (стандарт) | | |
| Колонка: | Thermo Hypersil Gold (C18, 20×2,1 мм, диаметр частиц 1,9 мкм) | | |
| Нагреватель: | Phenomenex 50-55°C | | |
| Растворитель А: | H ₂ O, 0,02% ТФК | | |
| Растворитель В: | MeCN, 0,02% ТФК | | |
| Градиент: | [001] | | |
| | Время (мин) | Поток (мл/мин) | [002] Растворитель В |
| | 0,02 | 1,4 | 4,0 |
| | 1,90 | | 95,0 |
| | 1,91 | | 4,0 |
| | 2,00 | СТОП | |

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод D

Прибор

| | | | |
|-----------------|---|----------------|----------------|
| ЖХ: | Waters Acquity Binary Solvent Manager, колонка Manager 55C | | |
| Автосамплер | СТС Leap PAL | | |
| УФ: | Waters Acquity PDA (210-360 нм) | | |
| ELS | Waters Acquity ELSD (50C) или Sedere Sedex 75C (45C) | | |
| МС: | Waters Acquity SQD Полярность (положительная или отрицательная); режим (континуум); время сканирования (0,15 с); капилляр В (3500); конус В (25-35); | | |
| Колонка: | Thermo Hypersil Gold (C18, 20×2,1 мм, диаметр частиц 1,9 мкм) | | |
| Растворитель А: | H ₂ O, 0,02% ТФК | | |
| Растворитель В: | MeCN, 0,02% ТФК | | |
| Градиент | | | |
| | Время (мин) | Поток (мл/мин) | Растворитель В |
| | 0,02 | 1,6 | 2,0 |
| | 1,90 | | 95,0 |
| | 1,91 | СТОП | 4,0 |

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод E

Прибор

| | |
|-----|--|
| ЖХ: | Waters Acquity I-Class Binary Solvent Manager, колонка Manager 55C |
|-----|--|

| | | | |
|-----------------|---|----------------|----------------------|
| Автосамплер: | CTC Leap PAL 3 | | |
| УФ: | Waters Acquity PDA (210-360 нм) | | |
| ELS | Waters Acquity ELSD (50C) или Sedere Sedex 75C (45C) | | |
| МС: | масс-детектор Waters Acquity QDa Полярность (положительная или отрицательная); режим (континуум); время сканирования (10 Гц); капилляр кВ (0,8); конус В (12); | | |
| Колонка: | Thermo Hypersil Gold (C18, 20×2,1 мм, диаметр частиц 1,9 мкм) | | |
| Растворитель А: | H ₂ O, 0,02% ТФК | | |
| Растворитель В: | MeCN, 0,02% ТФК | | |
| Градиент | Время (мин) | Поток (мл/мин) | [003] Растворитель В |
| | 0,02 | 1,6 | 0,5 |
| | 1,90 | | 90 до 95 |
| | 1,91 | стоп | 0,5 |

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод F

Прибор

| | | | |
|-----------------|---|----------------|----------------------|
| ЖХ: | Waters Acquity Binary Solvent Manager, колонка Manager 55C | | |
| Автосамплер: | CTC Leap PAL 3 | | |
| УФ: | Waters Acquity PDA (210-360 нм) | | |
| ELS | Waters Acquity ELSD (50C) или Sedere Sedex 75C (45C) | | |
| МС: | Waters Acquity SQD Полярность (положительная или отрицательная); режим (континуум); время сканирования (0,15 с); капилляр В (3500); конус В (22-35); | | |
| Колонка: | Waters BEH (C18, 30×2,1 мм, диаметр частиц 1,7 мкм) | | |
| Растворитель А: | H ₂ O, 0,02% ТФК | | |
| Растворитель В: | MeCN, 0,02% ТФК | | |
| Градиент | Время (мин) | Поток (мл/мин) | [004] Растворитель В |
| | 0,02 | 1,5 | 1,0 |
| | 4,90 | | 85,0 |
| | 4,91 | | 1,0 |
| | 5,00 | стоп | 1,0 |

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод G

Анализ UPLC проводили на Acquity UPLC CSH C18 колонка (50 мм × 2,1 мм)

Внутренний диаметр упаковки 1,7 мкм при 40°C.

Используемыми растворителями были:

A=0,1% раствор муравьиной кислоты в воде об./об.

B=0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле об./об.

Используемым градиентом был:

| Время (мин) | Скорость потока (мл/мин) | %A | %B |
|-------------|-----------------------------|----|----|
| 0 | 1 | 97 | 3 |
| 1,5 | 1 | 5 | 95 |
| 1,9 | 1 | 5 | 95 |
| 2,0 | 1 | 97 | 3 |

УФ-детектирование представляло собой суммарный сигнал при длинах волн от 210 нм до 350 нм.

Объем инжектирования: 0,5 мкл.

Условия МС

МС: Waters ZQ

Режим ионизации: чередующееся положительное и отрицательное сканирование с электрораспылением.

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод Н

Анализ UPLC проводили на Acquity UPLC CSH C18 колонка (50 мм × 2,1 мм)

внутренний диаметр упаковки 1,7 мкм при 40°C.

Используемыми растворителями были:

A=10 mM бикарбонат аммония в воде с доведением до pH 10 раствором аммиака.

B=ацетонитрил.

Используемым градиентом был:

| Время (мин) | Скорость потока (мл/мин) | %A | %B |
|-------------|-----------------------------|----|----|
| 0 | 1 | 97 | 3 |
| 0,05 | 1 | 97 | 3 |
| 1,5 | 1 | 5 | 95 |
| 1,9 | 1 | 5 | 95 |
| 2,0 | 1 | 97 | 3 |

УФ-детектирование представляло собой суммарный сигнал при длинах волн от 210 нм до 350 нм.

Объем инжектирования: 0,3 мкл.

Условия МС

МС: Waters ZQ

Режим ионизации: чередующейся положительный и отрицательный

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод I

Анализ UPLC проводили на Acquity UPLC CSH C18 колонка (50 мм × 2,1 мм)

внутренний диаметр упаковки 1,7 мкм при 40°C.

Используемыми растворителями были:

A=10 mM бикарбонат аммония с доведением до pH 10 25% раствором гидроксида аммония.

B=ацетонитрил

Используемым градиентом был:

| Время (мин) | Скорость потока (мл/мин) | %A | %B |
|-------------|-----------------------------|----|----|
| 0 | 1 | 97 | 3 |
| 0,05 | 1 | 97 | 3 |
| 1,5 | 1 | 5 | 95 |
| 1,9 | 1 | 5 | 95 |
| 2,0 | 1 | 97 | 3 |

УФ-детектирование представляло собой суммарный сигнал при длинах волн от 210 нм до 350 нм.

Объем инжестирования: 0,5 мкл.

Условия МС

МС: масс-детектор Waters Acquity SQD или QDa

Режим ионизации: чередующийся положительный и отрицательный

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод J

Анализ UPLC проводили на Acquity UPLC CSH C18 колонка (50 мм × 2,1 мм)

внутренний диаметр упаковки 1,7 мкм при 40°C.

Используемыми растворителями были:

A=0,1% раствор муравьиной кислоты в воде об./об.

B=0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле об./об.

Используемым градиентом был:

| Время (мин) | Скорость потока (мл/мин) | %А | %В |
|-------------|-----------------------------|----|----|
| 0 | 1 | 97 | 3 |
| 1,5 | 1 | 5 | 95 |
| 1,9 | 1 | 5 | 95 |
| 2,0 | 1 | 97 | 3 |

УФ-детектирование представляло собой суммарный сигнал при длинах волн от 210 нм до 350 нм.

Объем инжестирования: 0,5 мкл.

Условия МС

МС: масс-детектор Waters Acquity SQD или QDa

Режим ионизации: чередующийся положительный и отрицательный

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод К

Анализ UPLC проводили на Acquity UPLC CSH C18 колонка (50 мм × 2,1 мм)

внутренний диаметр упаковки 1,7 мкм при 40°C.

Используемыми растворителями были:

А=0,1% раствор ТФК в воде об./об.

В=0,1% раствор ТФК в ацетонитриле об./об.

Используемым градиентом был:

| Время (мин) | Скорость потока (мл/мин) | %А | %В |
|-------------|-----------------------------|----|----|
| 0 | 1 | 97 | 3 |
| 1,5 | 1 | 5 | 95 |
| 1,9 | 1 | 5 | 95 |
| 2,0 | 1 | 97 | 3 |

УФ-детектирование представляло собой суммарный сигнал при длинах волн от 210 нм до 350 нм.

Объем инжестирования: 0,5 мкл.

Условия МС

МС: масс-детектор Waters Acquity SQD или QDa

Режим ионизации: чередующийся положительный и отрицательный

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод L

Прибор

| | |
|--------------|---|
| ЖХ: | Waters Acquity Binary Solvent Manager, колонка Manager 55C |
| Автосамплер: | CTC Leap PAL 3 |
| УФ: | Waters Acquity PDA (210-360 нм) |
| ELS | Sedere Sedex 85C (45C) |

| | | | |
|-----------------|--|----------------|----------------------|
| МС: | масс-детектор Waters Acquity SQD Полярность (положительная или отрицательная); режим (континуум); время сканирования (10 Гц); капилляр В (0,8); конус В (12); | | |
| Колонка: | Thermo Hypersil Gold (C18, 20×2,1 мм, диаметр частиц 1,9 мкм) | | |
| Растворитель А: | H ₂ O, 0,02% ТФК | | |
| Растворитель В: | MeCN, 0,02% ТФК | | |
| Градиент | Время (мин) | Поток (мл/мин) | [005] Растворитель В |
| | 0,02 | 1,6 | 0,5 |
| | 1,90 | | 95 |
| | 1,91 | | 0,5 |
| | 2,00 | стоп | |

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод М

Анализ ЖХ-МС проводили на колонке Waters Sunfire C18 (50 мм × 3,0 мм внутренний диаметр упаковки 5 мкм) при комнатной температуре на Agilent 1200 HPLC с масс-спектрометром Model 6140 Quad

Используемыми растворителями были: А=0,1% раствор ТФК в воде об./об. В=0,1% раствор ТФК в ацетонитриле об./об.

Используемым градиентом был:

| Время | Поток | %А | %В |
|-------|-------|----|-----|
| 0 | 1 мл | 90 | 10 |
| 2,5 | 1 мл | 0 | 100 |
| 4,2 | 1 мл | 0 | 100 |

Длина волны УФ-детектирования (ширина полосы пропускания 8): 220 нм и 254 нм. Объем инжектирования: 1 мкл

Условия МС

МС: Agilent 6140 Quad MS

Режим ионизации: положительный

ЖХ-МС метод: ЖХ-МС метод N

Анализ ЖХ-МС проводили на Agilent Zorbax XDB-C18 (150 мм × 4,6 мм внутренний диаметр упаковки 5 мкм) при комнатной температуре на Agilent 1200 HPLC с масс-спектрометром Model 6140 Quad MS

Используемыми растворителями были: А=0,1% раствор ТФК в воде об./об. В=0,1% раствор ТФК в ацетонитриле об./об.

Используемым градиентом был:

| Время | Поток | %А | %В |
|-------|-------|----|-----|
| 0 | 1 мл | 90 | 10 |
| 12 | 1 мл | 0 | 100 |
| 13 | 1 мл | 0 | 100 |

Длина волны УФ-детектирования (ширина полосы пропускания 8): 220 нм и 254 нм. Объем инжектирования: 1 мкл

Условия МС

МС: Agilent 6140 Quad MS

Режим ионизации: положительный

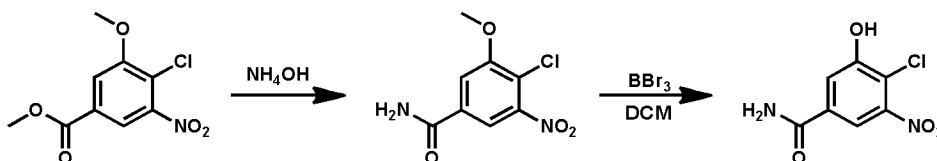
В данном описании могут использоваться следующие сокращенные обозначения:

| Сокращенное обозначение | Значение |
|---|---|
| AcOH | уксусная кислота |
| aq. | водный |
| BBr ₃ | трибромид бора |
| BOC, tBOC | трет-бутоксикарбонил |
| brine | насыщенный раствор соли |
| BuOH | бутанол |
| CDCl ₃ | дейтерированный хлороформ |
| CDI | 1,1'-карбонилдиимидазол |
| CH ₂ Cl ₂ или DCM | метиленхлорид или дихлорметан |
| CH ₃ CN или MeCN | ацетонитрил |
| CH ₃ NH ₂ | метиламин |
| d | сутки |
| DAST | трифторид диэтиламиносеры |
| DCE | 1,2-дихлорэтан |
| DIEA или DIPEA | диизопропилэтиламин |
| DMA | диметилацетамид |
| DMAP | 4-диметиламинопиридин |
| DMF | N, N-диметилформамид |
| DMSO | диметилсульфоксид |
| EDC | 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид |
| equiv | экв |
| Et | этил |
| Et ₃ N или TEA | триэтиламин |
| Et ₂ O | диэтиловый эфир |
| EtOAc | этилацетат |
| EtOH | этанол |
| FCC | колоночная флэш-роматография |
| h, hr | ч (ы) |

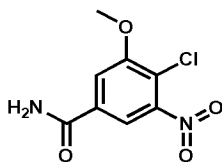
| | |
|--------------------------------------|---|
| HATU | гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония |
| HCl | соляная кислота |
| HOAt | 1-гидрокси-7-азабензотриазол |
| HOBT | гидроксибензотриазол |
| HPLC | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ICl | моноклорид иода |
| IPA | изопропиловый спирт |
| <i>i</i> -Pr ₂ NEt | N',N'-диизопропилэтиламин |
| K ₂ CO ₃ | карбонат калия |
| KHMDS | бис(триметилсилил) амид калия |
| KOt-Bu | трет-бутоксид калия |
| KOH | гидроксид калия |
| ЖХ-МС | жидкостная хроматография-масс-спектрометрия |
| LiAlH ₄ | алюмогидрид лития |
| LiHDMS | гексаметилдисилазид лития |
| LiOH | гидроксид лития |
| Me | метил |
| MeOH или CH ₃ OH | метанол |
| MgSO ₄ | сульфат магния |
| min | мин(ы) |
| MS | масс-спектр |
| μw | микроволновый |
| NaBH ₄ | борогидрид натрия |
| Na ₂ CO ₃ | карбонат натрия |
| NaHCO ₃ | бикарбонат натрия |
| NaOH | гидроксид натрия |
| Na ₂ SO ₄ | сульфат натрия |
| NBS | N-бромсукцинимид |
| N ₂ H ₂ | гидразин |
| NH ₄ Cl | хлорид аммония |
| NH ₄ OH | гидроксид аммония |
| NiCl ₂ ·6H ₂ O | хлорид никеля (II) гексагидрат |
| NMP | N-метил-2-пирролидон |
| NMR | ядерный магнитный резонанс |
| Pd/C | палладий на угле |
| Ph | фенил |
| POCl ₃ | фосфорилхлорид |
| PSI | фунт-сила на квадратный дюйм |
| RB | круглодонная |
| rxn или rxn mixture | реакционная смесь |
| rt/RT | комнатная температура |
| satd. | насыщенный |

| | |
|--|---|
| sm | исходное вещество |
| TBAF | фторид тетра-н-бутиламмония |
| TFA | трифторуксусная кислота |
| THF | тетрагидрофуран |
| TMEDA | тетраметилэтилендиамин |
| TMSI | триметилсилилиодид |
| TMSN ₃ | триметилсилилазид |
| TЗР | 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид |
| t _R или R _f или R _t | время удержания |
| TsOH | п-толуолсульфоновая кислота |

Промежуточное соединение 1

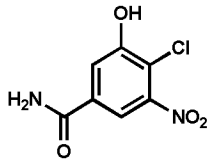


Стадия 1: 4-хлор-3-метокси-5-нитробензамид



Метил-4-хлор-3-метокси-5-нитробензоат (1000 мг, 4,07 ммоль) перемешивали в NH₄OH (10 мл, 77 ммоль) при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем температуру реакции повышали до 50°C в течение 2 ч. В сосуд добавляли еще 2 мл (примерно 3,7 экв.) NH₄OH. После дополнительного перемешивания в течение 2 ч при 50°C (общее количество 4 ч) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровали и промывали холодной водой. Твердое вещество высушивали в вакууме и лиофилизировали с получением 4-хлор-3-метокси-5-нитробензамида (710 мг, 2,99 ммоль, выход 73%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,31 (шир. с, 1H), 8,06 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,81 (шир. с, 1H), 4,02 (с, 3H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,71 мин, [M+H]⁺=230,9.

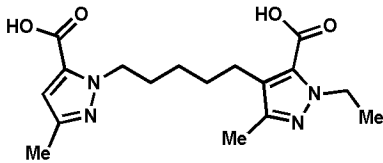
Стадия 2: 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензамид

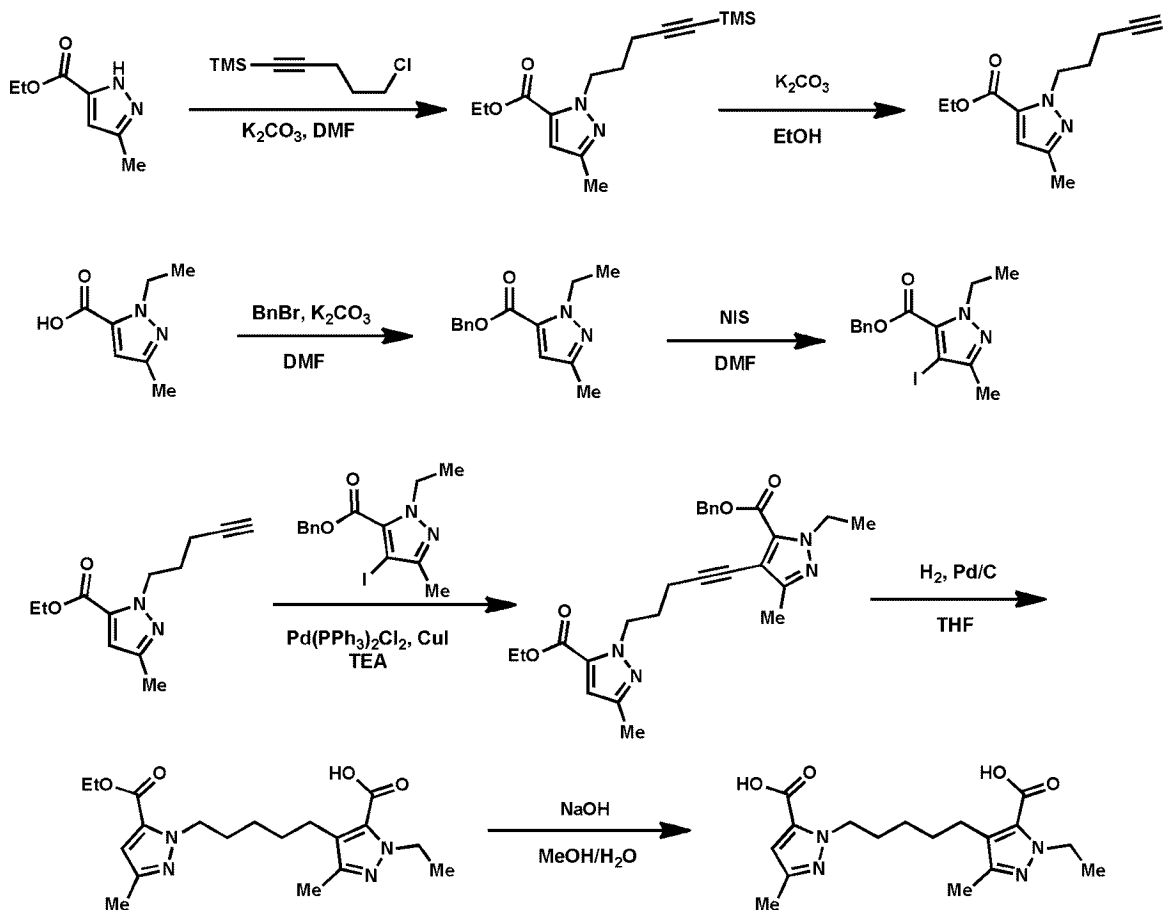


4-Хлор-3-метокси-5-нитробензамид (1 г, 4,34 ммоль) суспендировали в сухом DCM (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли по каплям VBr_3 (17,4 мл, 1 М раствор в DCM). Быстро образовывалась суспензия, которую перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (300 мл) и энергично перемешивали в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и твердые частицы высушивали с получением указанного в заголовке соединения (610 мг, 2,82 ммоль, выход 65%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : ppm 11,53 (шир.с, 1H), 8,17 (шир.с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,66 (шир. с, 1H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,60 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=217$.

Промежуточное соединение 2

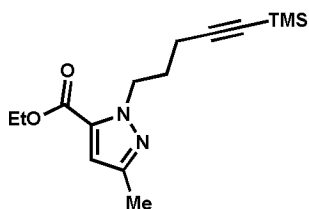
4-(5-(5-Карбокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота





Стадия 1:

Этил 3-метил-1-(5-(триметилсилил) пент-4-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат

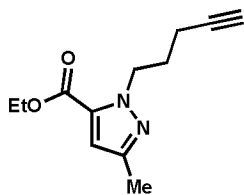


Смесь этил 3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (22 г, 143 ммоль), (5-хлорпент-1-ин-1-ил)триметилсилана (24,94 г, 143 ммоль), K_2CO_3 (39,4 г, 285 ммоль) и ДМФА (4 мл) перемешивали при $60^\circ C$ в течение ночи в атмосфере газообразного азота. Затем смесь растворяли в DCM и промывали водой. Органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь петролейный эфир/ $EtOAc=10:1$) с получением этил 3-метил-1-(5-(триметилсилил) пент-4-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (12,5 г, 42,7 ммоль, выход 30%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС

(ЖХ-МС метод А): время удерживания=2,43 мин, $[M+H]^+=293$.

Стадия 2:

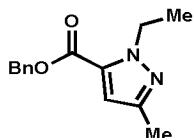
Этил 3-метил-1-(пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат



Смесь этил 3-метил-1-(5-(триметилсилил)пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (37,7 г, 129 ммоль), K_2CO_3 (44,5 г, 322 ммоль) и EtOH (800 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM, промывали водой, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил 3-метил-1-(пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (20 г, 91 ммоль, выход 70,4%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=2,08 мин, $[M+H]^+=221$.

Стадия 3:

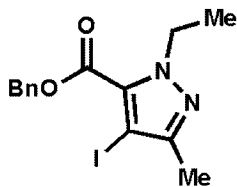
Бензил 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат



Смесь 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (20 г, 130 ммоль), (бромметил)бензола (22,2 г, 130 ммоль), K_2CO_3 (26,9 г, 195 ммоль) и ДМФА (200 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Затем смесь растворяли в DCM, промывали водой, высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь петролейный эфир/EtOAc=10:1) с получением бензил 1-этил-3-метилпиразол-5-карбоксилата (31,4 г, 129 ммоль, выход 99%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=2,09 мин, $[M+H]^+=245$.

Стадия 4:

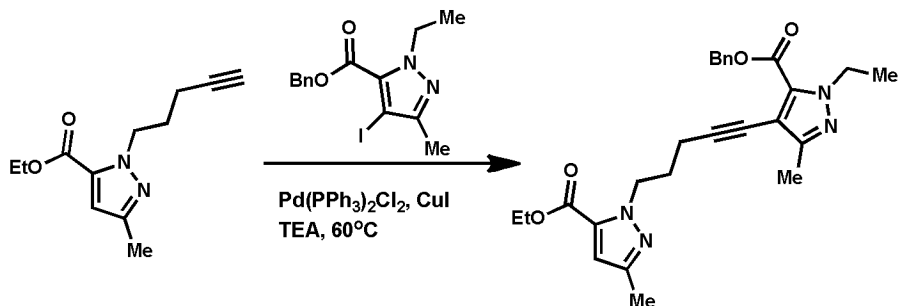
Бензил 1-этил-4-иод-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат



Смесь бензил 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (31,6 г, 129 ммоль), 1-иодпирролидин-2,5-диола (34,9 г, 155 ммоль) и ДМФА (400 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 суток. Затем смеси давали охладиться до комнатной температуры, растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь петролейный эфир/EtOAc=10:1) с получением бензил 1-этил-4-иод-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (42,6 г, 115 ммоль, выход 89%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время выдерживания=2,31 мин, [M+H]⁺=371.

Стадия 5:

Бензил 4-(5-(5-(этоксикарбонил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат

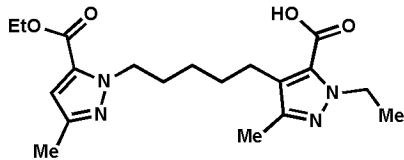


Смесь этил 3-метил-1-(пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (10,0 г, 45,4 ммоль), бензил 1-этил-4-иод-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (16,8 г, 45,4 ммоль), иодида меди (I) (0,864 г, 4,54 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорида (0,319 г, 0,454 ммоль) и Et₃N (200 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи в атмосфере газообразного азота. Затем смесь растворяли в DCM и промывали водой. Органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (смесь петролейный эфир/EtOAc=5:1) с получением бензил 4-(5-(5-(этоксикарбонил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-1-этил-

3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (9,5 г, 20,5 ммоль, выход 45,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод В): время удерживания=2,66 мин, $[M+H]^+=463$.

Стадия 6:

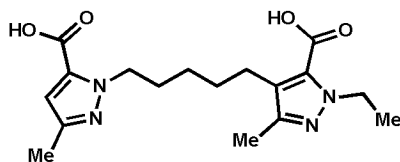
4-(5-(5-(Этоксикарбонил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил) пентил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота



Смесь бензил 4-(5-(5-(этоксикарбонил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил) пент-1-ин-1-ил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (19,0 г, 41,10 ммоль), 10% Pd/C (0,22 г, 2,05 ммоль) и ТГФ (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере газообразного водорода (4 атм) в течение 2 суток. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывали из смеси EtOAc/петролейный эфир (1:5, об./об.) с получением 4-(5-(5-(этоксикарбонил)-3-метилпиразол-1-ил) пентил)-1-этил-3-метилпиразол-5-карбоновой кислоты (10,5 г, 27,90 ммоль, выход 67,9%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 6,63 (с, 1H), 4,57-4,48 (м, 4H), 4,38-4,32 (м, 2H), 2,74-2,62 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,91-1,86 (м, 2H), 1,59-1,54 (м, 2H), 1,45-1,37 (м, 8H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,59 мин, $[M+H]^+=377$.

Стадия 7:

4-4-(7-(5-Карбокси-3-метил-1Н-пиразол-1-ил) гептил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота

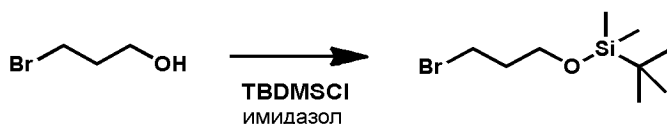


К суспензии 4-(5-(5-(этоксикарбонил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил) пентил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (9,0 г, 23,9 ммоль) в MeOH (120 мл) и воде (120 мл), перемешиваемой при комнатной температуре, добавляли 2 М водный раствор NaOH (60

мл, 119,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь подкисляли до pH 4 с добавлением 6 М раствора HCl, при этом из реакционной смеси выпадало в осадок твердое вещество. Твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали при пониженном давлении с получением 4-(5-(5-карбоксит-3-метил-1Н-пиразол-1-ил) пентил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (6,5 г, 18,7 ммоль, выход 78,1%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 6,57 (с, 1H), 4,40-4,34 (м, 4H), 2,53 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,74-1,67 (м, 2H), 1,44-1,37 (м, 2H), 1,27-1,16 (м, 5H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,40 мин, [M+H]⁺=349.

Промежуточное соединение 3

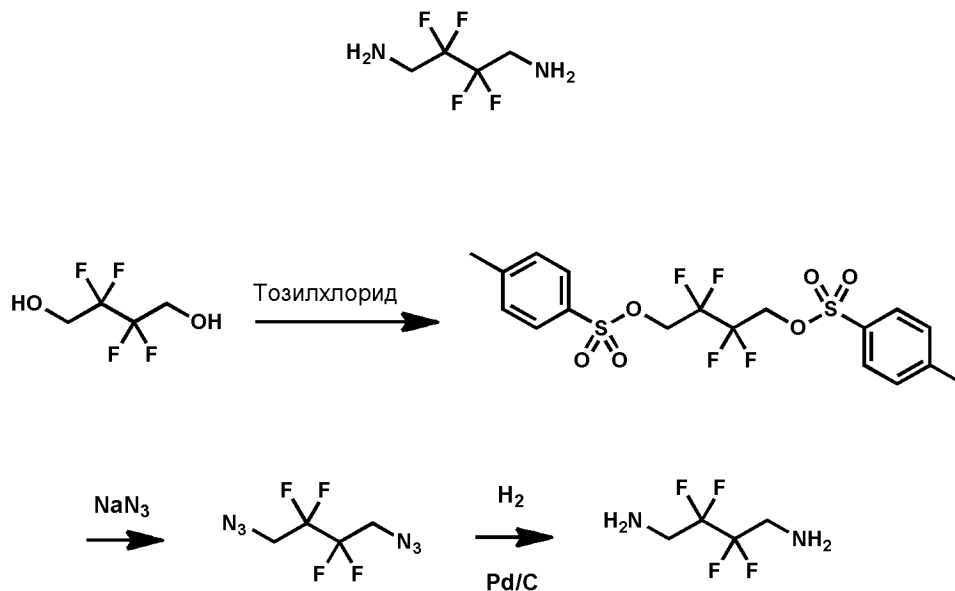
(3-Бромпропокси) (трет-бутил) диметилсилан



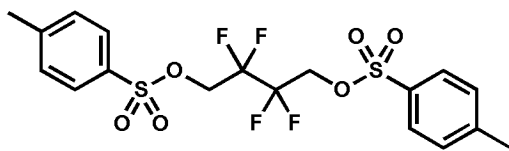
К 1Н-имидазолу (13,4 г, 197 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли 3-бромпропан-1-ол (13,7 г, 99 ммоль), затем медленно трет-бутилхлордиметилсилан (17,8 г, 118 ммоль) в DCM (20 мл). Через 3 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали до объема примерно 100 мл и выливали в EtOAc (800 мл), промывали 5% водным раствором лимонной кислоты (2 × 200 мл) и насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, 39,5 ммоль, выход 40%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 3,78 (т, J=5,70 Гц, 2H), 3,56 (т, J=6,46 Гц, 2H), 2,07 (т, J=5,83 Гц, 2H), 0,94 (с, 9H), 0,11 (с, 6H).

Промежуточное соединение 4

2,2,3,3-Тетрафторбутан-1,4-диамин

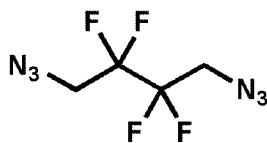


Стадия 1: 2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил бис(4-метилбензолсульфонат)



К 2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диолу (10,0 г, 61,7 ммоль) в пиридине (150 мл) при 0°C добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (29,4 г, 154 ммоль) в течение 5 мин, и затем реакционную смесь нагревали до 55°C. Через 1 сутки реакцию гасили ледяной водой и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, растворяли в DCM (200 мл) и промывали 5% водным раствором H₂SO₄ (100 мл × 3). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (27,3 г, 58,0 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,750 мин, [M+H]⁺=470,9

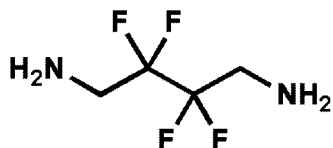
Стадия 2: 1,4-дiazидо-2,2,3,3-тетрафторбутан



2,2,3,3-Тетрафторбутан-1,4-диил-бис(4-метилбензолсульфонат) (10,0 г, 21,3 ммоль) и азид натрия (5,53 г, 85,0 ммоль) в ДМФА

(40 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакцию гасили NaClO (водным раствором) и экстрагировали DCM (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г, 16,5 ммоль, выход 78%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,520 мин, [M+H]⁺=213,1.

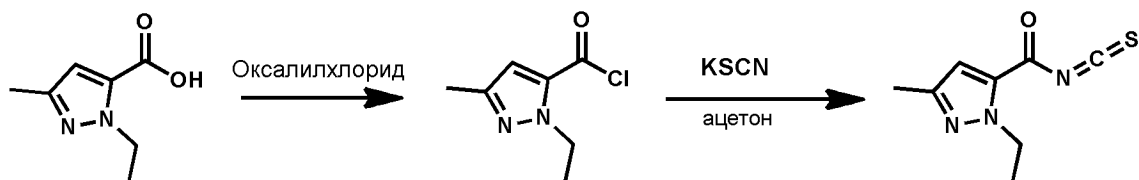
Стадия 3: 2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диамин



К раствору 1,4-дiazидо-2,2,3,3-тетрафторбутана (36,0 г, 170 ммоль) в MeOH (350 мл) добавляли 10% Pd на угле (18,1 г, 17,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в атмосфере водорода (4 атм) в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита, промывали MeOH и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (22,0 г, 124 ммоль, выход 73%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 3,12-3,37 (м, 4H), 1,43 (шир.с, 4H).

Промежуточное соединение 5

1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилзотиоцианат



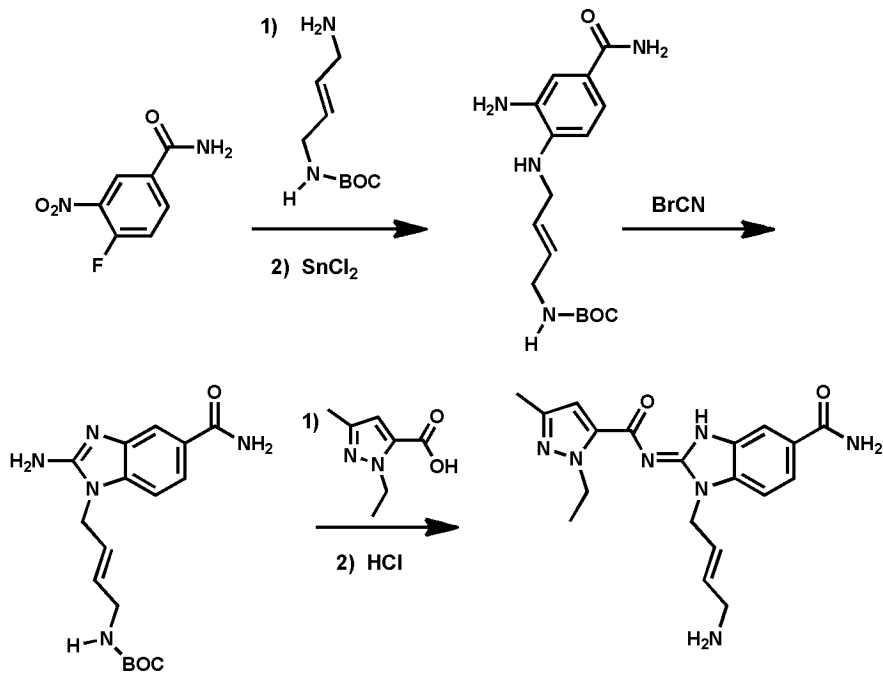
В круглодонную колбу емкостью 1 л добавляли 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (25 г, 162 ммоль) и DCM (500 мл). К этому гетерогенному раствору добавляли ДМФА (0,1 мл, 1,291 ммоль) с последующим медленным добавлением оксалилхлорида (15,61 мл, 178 ммоль). Во время добавления отмечали образование пузырей. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре летучие вещества удаляли в вакууме и сырой продукт дважды выпаривали с дихлорметаном (по 100 мл каждый раз). Предполагалось, что имел место 100% выход, и неочищенный 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилхлорид (28,0 г, 162 ммоль, 100% выход)) использовали непосредственно, как таковой в следующей

реакции.

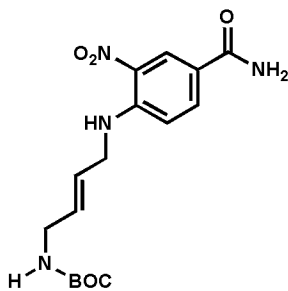
В сухую круглодонную колбу емкостью 1 л добавляли KSCN (18,92 г, 195 ммоль) и ацетон (463 мл). Этот прозрачный гомогенный раствор охлаждали до 0°C. Через 5 мин после перемешивания при 0°C добавляли 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилхлорид (28 г, 162 ммоль) в виде раствора в ацетоне (25 мл). После окончания добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 1 мин добавляли дополнительное количество KSCN (примерно 2 г) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 20 мин. В это время к реакционной смеси добавляли гексан (200 мл) и неочищенный гетерогенный раствор концентрировали в вакууме до одной трети объема. Процесс добавления и концентрирования гексана повторяли дважды (300 мл гексана каждый раз). После последнего концентрирования добавляли гексан (200 мл) и твердое вещество удаляли фильтрованием, промывали гексаном (100 мл). Полученный прозрачный светло-желтый фильтрат концентрировали и очищали хроматографией (колонки Gold с силикагелем 330 г, элюируя смесью 0-20% EtOAc/гексан). Целевой продукт элюируется примерно при 7% EtOAc/гексан. Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилзотиоцианата (27,5 г, 139 ммоль, выход 86%) в виде прозрачной бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 6,77 (с, 1H), 4,54 (кв, J=7,10 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,22 Гц, 3 H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,16 мин, [M+H]⁺=196,1. Продукт ацилизотиоцианат со временем разрушается, и поэтому готовили и замораживали примерно 0,4 М раствор в 1,4-диоксане для того, чтобы избежать/было медленное разложение. Данный раствор оттаивали и использовали непосредственно в последующих реакциях.

Промежуточное соединение 6

(E)-1-(4-Аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорид

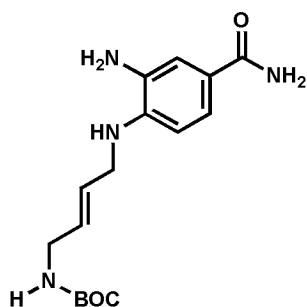


Стадия 1: (E)-трет-бутил (4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил) карбамат



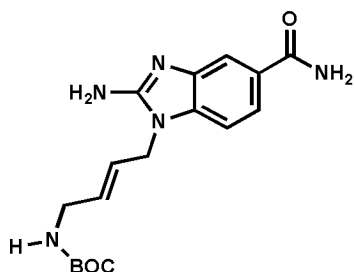
Смесь 4-фтор-3-нитробензамида (10,0 г, 54,3 ммоль), (E)-трет-бутил(4-аминобут-2-ен-1-ил)карбамата (10,62 г, 57,0 ммоль) и K_2CO_3 (15,01 г, 109 ммоль) в ДМСО (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (2000 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (18,3 г, 52,2 ммоль, выход 96%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,38 мин, $[2M+H]^+=700,5$.

Стадия 2: (E)-трет-бутил (4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил) карбамат



К (E)-трет-бутил (4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамату (18,3 г, 52,2 ммоль) в ДМФА (300 мл) добавляли хлорид олова дигидрата (58,9 г, 261 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь добавляли по каплям к насыщенному раствору NaHCO_3 (2000 мл) и экстрагировали EtOAc (5 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (200 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (16,5 г, 51,5 ммоль, выход 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,275 мин, $[\text{M}-\text{BOC}+\text{H}]^+=221,1$.

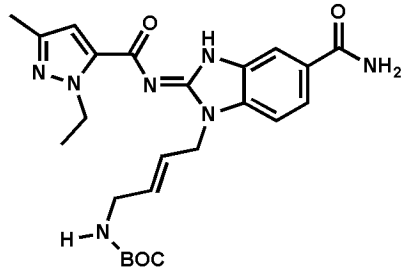
Стадия 3: (E)-трет-бутил (4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамат



Смесь (E)-трет-бутил (4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)но-2-ен-1-ил)карбамата (16,5 г, 51,5 ммоль) и цианогенбромида (8,18 г, 77 ммоль) в ТГФ (200 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (500 мл) и экстрагировали EtOAc (5 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, элюируя DCM в MeOH от 50:1 до 20:1 (+3% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения (13,7 г, 39,7 ммоль, выход 77%) в виде не совсем белого твердого

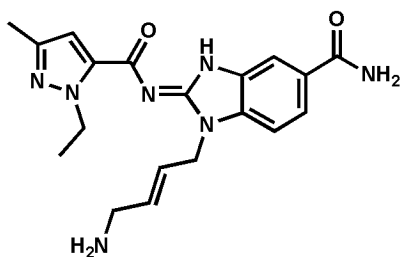
вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,150 мин, $[M+H]^+=346,1$.

Стадия 4: (Е)-трет-бутил(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамат



К 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (9,17 г, 59,5 ммоль) в DCM (500 мл) при 0°C добавляли EDC (20,53 г, 107 ммоль) и НОВТ (18,22 г, 119 ммоль). Через 15 мин добавляли смесь (Е)-трет-бутил(4-(2-амино-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата (13,7 г, 39,7 ммоль) в ДМФА (50 мл), с последующим добавлением ТЕА (27,6 мл, 198 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи и концентрировали. Остаток разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 300 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором соли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, элюируя смесью DC:MeOH от 50:1 до 20:1 с получением неочищенного продукта, который промывали DCM (300 мл) и собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (14,0 г, 29,1 ммоль, выход 73%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,84 (с, 1H), 8,00-7,97 (м, 2H), 7,80-7,78 (м, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,95 (т, J=5,5 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,73-5,65 (м, 2H), 4,83 (д, J=4,3 Гц, 2H), 4,62 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,38-1,33 (м, 12H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,409 мин, $[M+H]^+=482,0$.

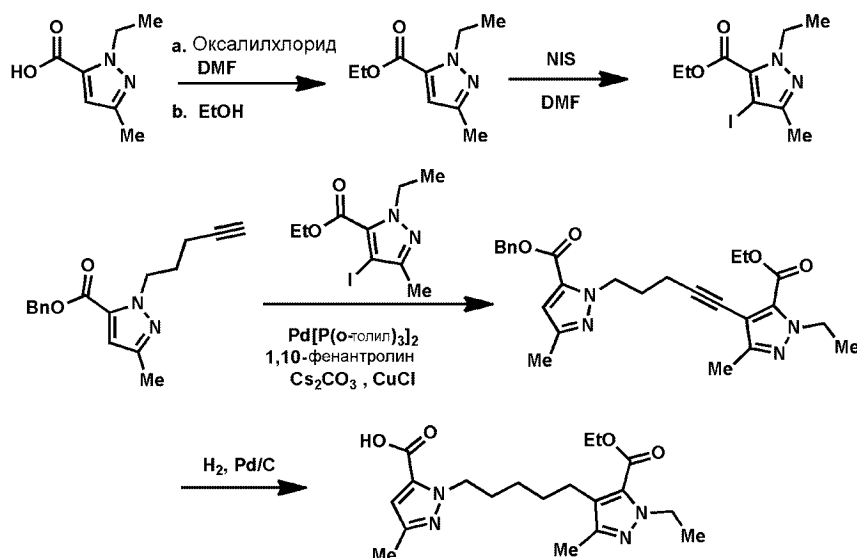
Стадия 5: (Е)-1-(4-аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорид



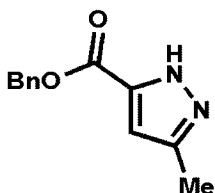
К суспензии (Е)-трет-бутил (4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)карбамата (3,00 г, 6,23 ммоль) в диоксане (60 мл) добавляли 4 Н НСl в диоксане (15,6 мл, 62,3 ммоль) с последующим добавлением MeOH (15 мл) для растворения некоторого оставшегося твердого вещества. Через 30 мин при комнатной температуре реакционная смесь становилась мутной и ее перемешивали в течение примерно 3 суток. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали DCM с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 4,8 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,97-8,09 (шир.с, 1H), 7,82 (д, $J=8,11$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,11$ Гц, 1H), 7,38 (шир.с, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,97-6,08 (м, 1H), 5,68-5,80 (м, 1H), 4,91 (д, $J=4,31$ Гц, 2H), 4,60 (кв, $J=6,67$ Гц, 2H), 3,42 (шир.с, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,36 (т, $J=6,97$ Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,53 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=382,2$.

Промежуточное соединение 7

1-(5-(5-(Этоксикарбонил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновая кислота

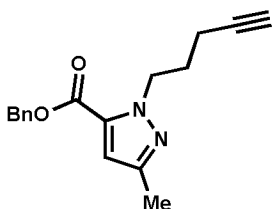


Стадия 1: бензил 3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат



Смесь 3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (50 мг, 0,396 ммоль) и KHCO_3 (47,6 мг, 0,476 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемешивали в течение 30 мин и добавляли (бромметил)бензол (0,045 мл, 0,377 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой и насыщенным раствором соли и высушивали над Na_2SO_4 . Смесь фильтровали и концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (Combiflash, 0-50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (66 мг, 0,305 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 13,19 (шир.с, 1H) 7,34-7,48 (м, 5H), 6,52 (с, 1H), 5,29 (с, 2H) 2,27 (с, 3H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,86 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=216,9$.

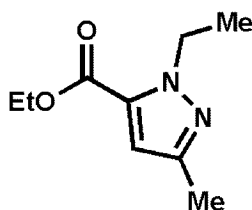
Стадия 2: бензил 3-метил-1-(пент-4-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат



Смесь DIAD (25,9 мл, 133 ммоль) и трифенилфосфина (34,9 г, 133 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (600 мл) перемешивали в течение 30 мин при 0°C и добавляли пент-4-ин-1-ол (11,36 мл, 122 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли бензил 3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (24 г, 111 ммоль). Смеси давали подогреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (1000 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Маслянистый остаток обрабатывали 10% EtOAc в гексане (500 мл) и образовывался белый осадок. Осадок отфильтровывали и промывали

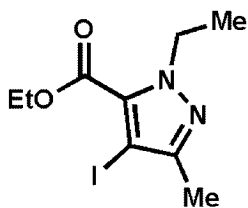
10% EtOAc в гексане. Объединенные фильтраты концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (CombiFlash, 0-15% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (27,5 г, 97 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,34-7,47 (м, 5H), 6,68 (с, 1H) 5,33 (с, 2H), 4,63 (т, $J=7,03$ Гц, 2H), 2,30, 3H), 2,19-2,26 (м, 2H), 2,09 (квint, $J=7,09$ Гц, 2H), 1,97 (шир. с, 1H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,21 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=283,0$.

Стадия 3: этил 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат



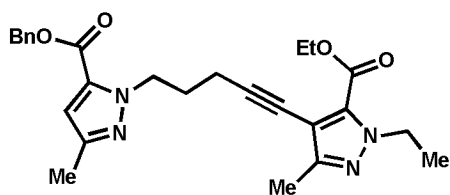
Оксалилхлорид (5,68 мл, 64,9 ммоль) добавляли к суспензии 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (5 г, 32,4 ммоль) в DCM (40 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 и добавляли две капли ДМФА. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, концентрировали и высушивали в вакууме. Добавляли этанол (50 мл, 856 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и высушивали в вакууме с получением светло-желтого масла, которое собирали в EtOAc (100 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и полученный остаток высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, 30,2 ммоль, выход 93%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 6,63 (с, 1H) 4,56 (кв, $J=7,11$ Гц, 2H), 4,35 (кв, $J=7,11$ Гц, 2H), 2,30 (с, 3H) 1,44 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,39 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=0,81 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=183,1$.

Стадия 4: этил 1-этил-4-иод-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат



Смесь этил 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (5,5 г, 30,2 ммоль) и NIS (8,15 г, 36,2 ммоль) в ДМФА (100 мл) нагревали до 90°C и перемешивали в течение 3 суток в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (200 мл), промывали насыщенным раствором Na₂S₂O₃, 5% раствором LiCl и насыщенным раствором соли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией (Combiflash, 0-7% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (9,1 г, 29,5 ммоль, выход 98%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 4,57 (кв, J=7,03 Гц, 2H), 4,43 (кв, J=7,03 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H) 1,45-1,50 (м, 3 H) 1,39-1,45 (м, 3H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,12 мин, [M+H]⁺=308,9.

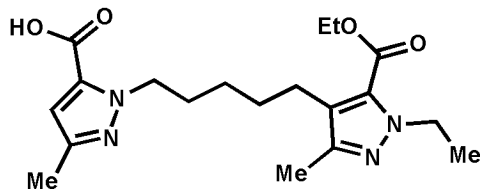
Стадия 5: 1-этил 4-(5-(5-(бензилокси)карбонил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат



В колбу, которую предварительно продували азотом, загружали Cs₂CO₃ (23,08 г, 70,8 ммоль), 1,10-фенантролин (1,915 г, 10,63 ммоль), хлорид меди(1) (0,175 г, 1,771 ммоль), бензил 3-метил-1-(пент-4-ин-1-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (10 г, 35,4 ммоль), этил 1-этил-4-иод-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксилат (13,10 г, 42,5 ммоль), Pd[P(o-толил)₃]₂ (0,760 г, 1,063 ммоль) и дегазированный толуол (100 мл). Смесь дегазировали в течение 15 мин, нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи (18 ч) в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Неорганические твердые частицы

отфильтровывали и промывали EtOAc. Объединенные органические фазы концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (смесь EtOAc/гексан 0-25%) с получением указанного в заголовке соединения (11,38 г, 24,60 ммоль, выход 69,5%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,34-7,47 (м, 5H), 6,68 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,67 (т, $J=7,03$ Гц, 2H), 4,51 (кв, $J=7,19$, Гц, 2H), 4,39 (кв, $J=7,03$ Гц, 2H), 2,51 (т, $J=7,28$ Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,17 (с, т, $J=7,15$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7,03$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,43 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=463,3$.

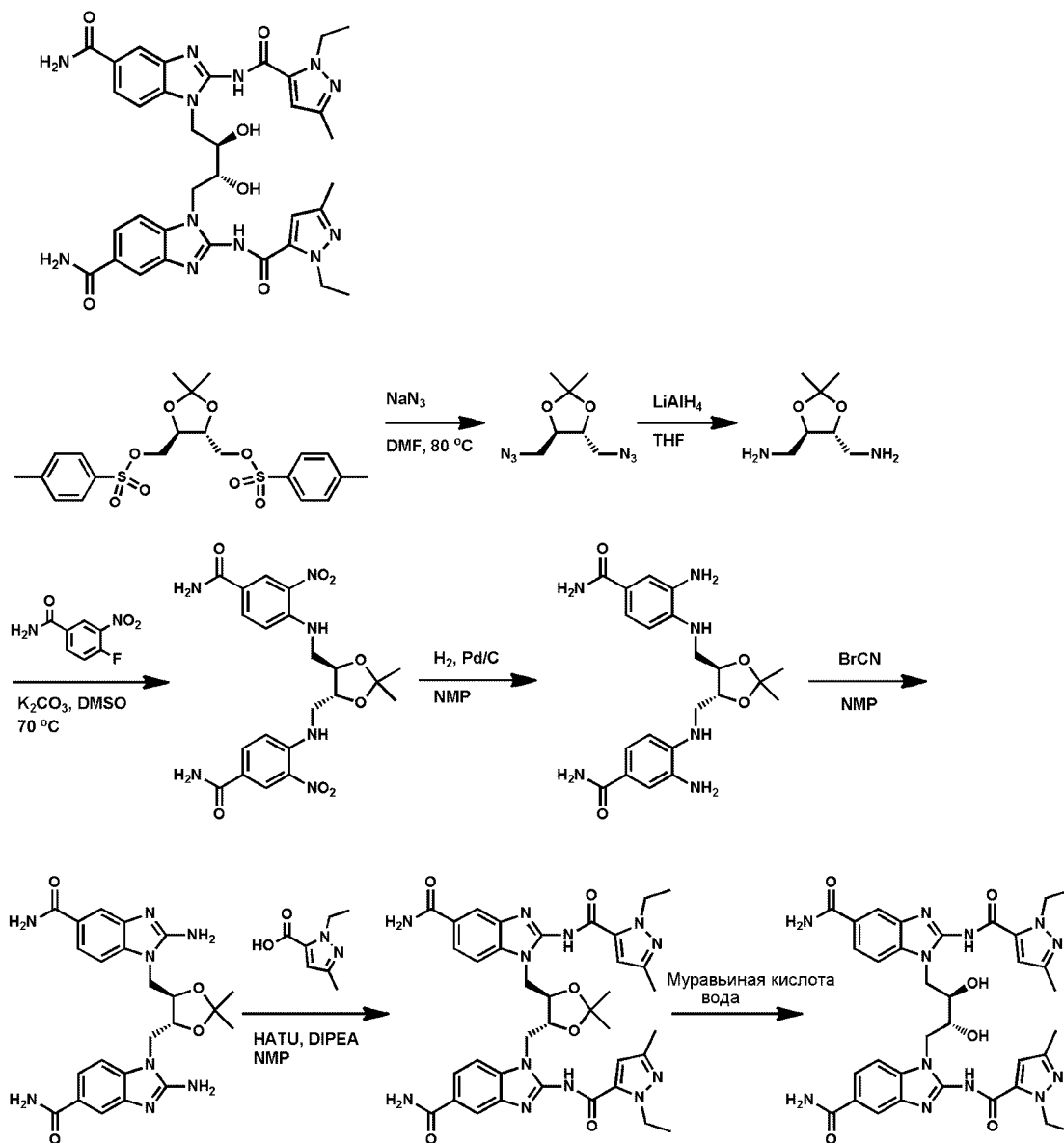
Стадия 6: 1-(5-(5-(этоксикарбонил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота



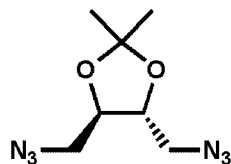
В колбу, загруженную этил 4-(5-(5-((бензилокси)карбонил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пент-1-ин-1-ил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилатом (11,3 г, 24,43 ммоль) и Pd/C (2,60 г, 2,443 ммоль) добавляли этанол (200 мл). Колбу продували N_2 , затем водородом (баллонный) и смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи (18 ч). Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8,89 г, 23,62 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 13,14 (шир. с, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,33-4,43 (м, 4H), 4,28 (м, $J=7,09$ Гц, 2H), 2,51-2,56 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,72 (м, $J=7,34$ Гц, 2H), 1,41 (м, $J=7,58$ Гц, 2H), 1,25-1,31 (м, 6H), 1,16-1,24 (м, 2H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,07 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=377,2$.

Пример 1

1,1'-((2R,3R)-2,3-Дигидроксибутан-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дитрифторацетат



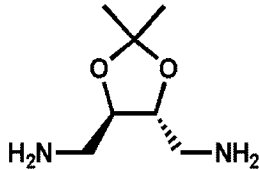
Стадия 1: (4R,5R)-4,5-бис(азидометил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан



Смесь ((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил) бис(метилен) бис(4-метилбензолсульфоната) (3,874 г, 8,23 ммоль) и азид натрия (1,338 г, 20,58 ммоль) в ДМФА (20 мл) нагревали при 80°C в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ДМФА и остаток растворяли в смеси DCM/вода. Двухфазный раствор переносили в делительную воронку и слои разделяли. Слой DCM дважды промывали водой и один раз насыщенным

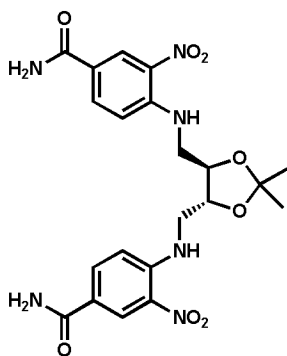
раствором соли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтой жидкости (1,564 г, 7,37 ммоль, выход 90%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 4,10 (дд, $J=2,78$, 1,26 Гц, 2H), 3,55-3,66 (м, 2H) 3,32-3,44 (м, 2H) 1,51 (с, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,89 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=214,0$.

Стадия 2: ((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил) диметанамин



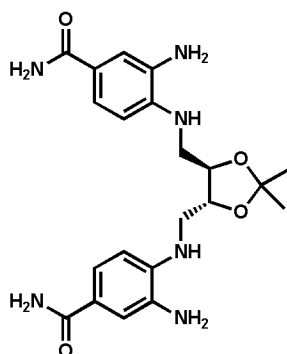
К раствору (4R,5R)-4,5-бис(азидометил)-2,2-диметил-1,3-диоксолана (1,561 г, 7,36 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) при комнатной температуре в открытой круглодонной колбе емкостью 250 мл добавляли по каплям 2 М раствор LiAlH_4 в ТГФ (3,68 мл, 7,36 ммоль) в течение 10 мин. Затем реакционную смесь разбавляли ТГФ (30 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением по каплям к реакционной смеси 1,24 мл насыщенного водного раствора Na_2SO_4 . Реакционную смесь желтого цвета после гашения перемешивали в течение 10 мин и затем оставляли осаждаться. Полученное твердое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (977 мг, 6,1 ммоль, выход 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 3,72-3,91 (м, 2H) 2,71-3,11 (м, 4H) 1,18-1,65 (м, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,11 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=161,0$.

Стадия 3: 4,4'-(((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил) бис(метилен)) бис(азандиил) бис(3-нитробензамид)



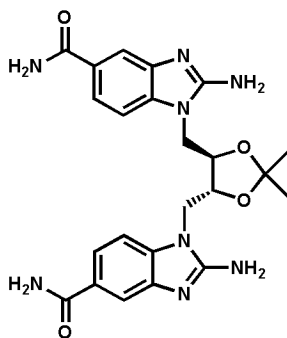
Смесь 4-фтор-3-нитробензамида (2,233 г, 12,13 ммоль), ((4R, 5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил)диметанамина (0,9713 г, 6,06 ммоль) и K_2CO_3 (1,843 г, 13,34 ммоль) в ДМСО (20 мл) перемешивали при $70^\circ C$ в течение 90 мин. Реакционную смесь слегка охлаждали и разбавляли 200 мл воды. Полученную оранжевую суспензию энергично перемешивали в течение 60 мин, выделяли фильтрованием, отфильтрованное твердое вещество высушивали на воронке Бюхнера в течение 20 мин. Слегка влажное твердое вещество переносили в стакан, содержащий Et_2O , и твердое вещество дополнительно измельчали шпателем для удаления избытка воды из твердого вещества. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, переносили в круглодонную колбу емкостью 250 мл и высушивали в течение 3 суток при $56^\circ C$ в вакуумной печи с получением указанного в заголовке продукта (2,31 г, 4,73 ммоль, выход 78%) в виде желтого порошка. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,66 (д, $J=2,27$ Гц, 2H), 8,50 (т, $J=5,56$ Гц, 2H), 7,98-8,10 (м, 4H), 7,34 (шир. с, 2H), 7,19 (д, $J=9,09$ Гц, 2H), 4,22 (шир. с, 2H), 3,64-3,86 (м, 4H), 1,38 (с, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,78 мин, $[M+H]^+=489,2$.

Стадия 4: 4,4'-(((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил) бис (метилен)) бис (азандиил)) бис (3-аминобензамид)



Смесь 4,4'-(((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил) бис (метилен)) бис (азандиил)) бис (3-нитробензамида) (2,293 г, 4,69 ммоль) и 10% влажного Pd/C (230 мг) в NMP (25 мл) в круглодонной колбе емкостью 250 мл с обратным холодильником, из которой откачивали воздух, и помещали под баллонный водород на 18 ч при комнатной температуре с последующим нагреванием до 80°C в течение 20 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали через Celite®, промывая 4 мл NMP. Фильтрат, содержащий продукт, непосредственно использовали в следующей реакции в виде раствора в NMP. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,50 мин, [M+H]⁺=429,2.

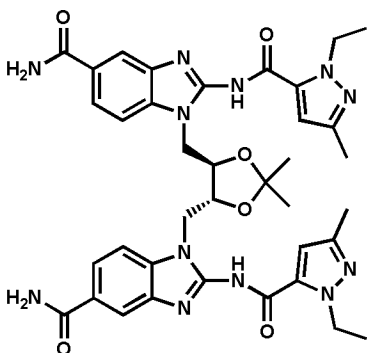
Стадия 5: 1,1'-(((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил) бис (метилен)) бис (2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дигидробромид



Раствор 4,4'-(((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил) бис (метилен)) бис (азандиил)) бис (3-аминобензамида) (1,0 г, 2,334 ммоль) в NMP (16 мл) обрабатывали цианогенбромидом (0,618 г, 5,83 ммоль) и гомогенную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество цианогенбромида (0,618 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Затем добавляли дополнительное количество цианогенбромида (1,236 г, 5,0 экв) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 5,5 ч реакционную смесь нагревали при 72°C в течение 55 мин, охлаждали и разбавляли 160 мл EtOAc. Полученную суспензию перемешивали в течение 20 мин и твердое вещество отделяли фильтрованием, промывая EtOAc. Полученное темно-зеленое гигроскопичное твердое вещество переносили во флакон и

высушивали в вакуумной печи при 40°C в течение 3 суток с получением указанного в заголовке продукта (1,35 г, 2,11 ммоль, выход 90%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm: 12,99 (шир. с, 1H), 8,87 (шир. с, 3H), 8,10 (шир.с, 2H), 7,85-7,91 (м, 4H) 7,68 (д, J=9,09 Гц, 2H), 7,49 (шир. с, 2H), 4,69-4,76 (м, 2H), 4,55-4,63 (м, 2H), 4,36 (шир.с) 1,25 (с, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,40 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=479,2$.

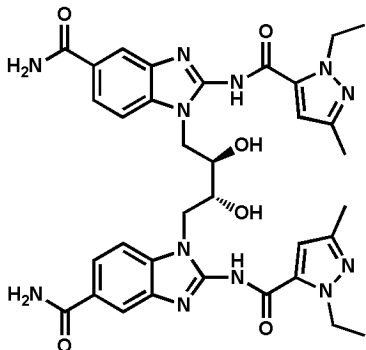
Стадия 6: 1,1'-((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил) бис(метилен) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дитрифторацетат



Смесь 1,1'-((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил) бис(метилен) бис(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дигидробромида (0,6647 г, 1,038 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (0,32 г, 2,076 ммоль), NATU (0,868 г, 2,284 ммоль) и DIPEA (1,088 мл, 6,23 ммоль) в NMP (4 мл) нагревали при 140°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (Gilson®, смесь 13-43% MeCN/0,1% ТФК в воде, градиент 15 мин, колонка Luna). Целевые фракции объединяли, концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум на 15 ч с получением указанного в заголовке продукта (140,0 мг, 0,143 ммоль, 13,7% выход) в виде темно-зеленого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,94 (шир. с, 2H), 7,98 (с, 4H), 7,66-7,76 (м, 2H), 7,47 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,38 (шир.с, 2H), 6,86 (с, 2H), 4,75 (д, J=10,11 Гц, 2H), 4,55-4,96 (м, 6H), 4,40 (шир. с, 6H), 1,37 (т, J=7,20 Гц, 6H), 1,14 (с, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,84 мин,

$[M+H]^+=751,6$.

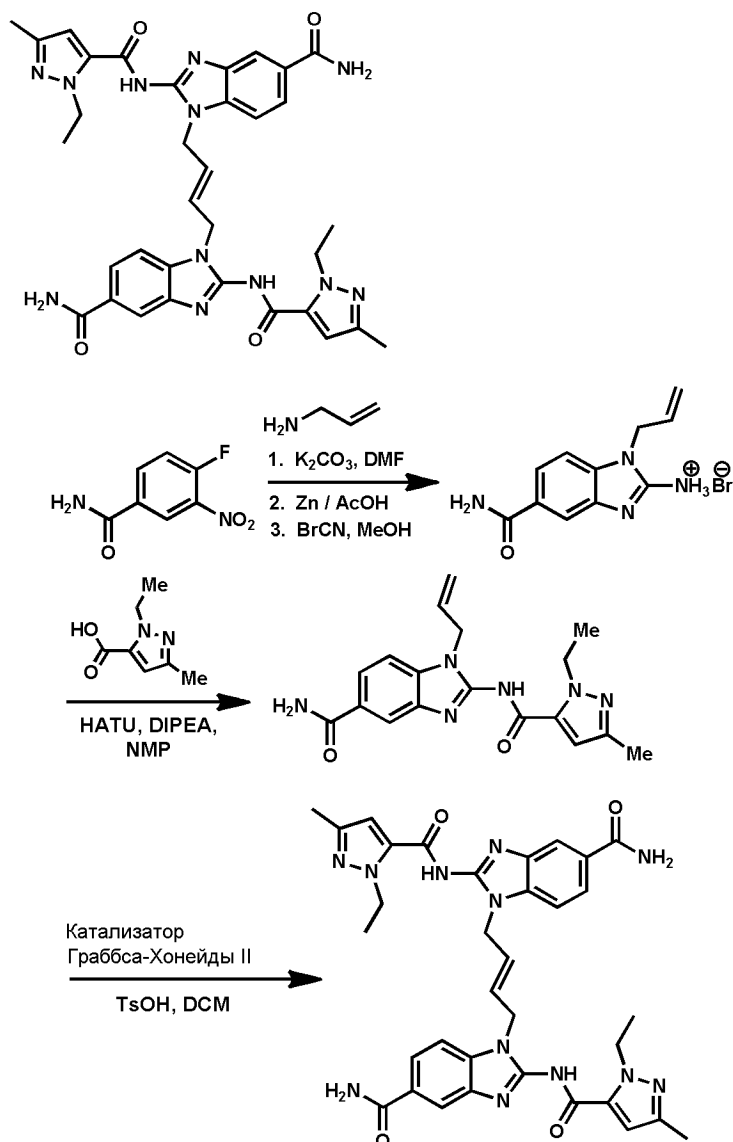
Стадия 7: 1,1'-((2R,3R)-2,3-дигидроксипутан-1,4-диил) бис (2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дитрифторацетат



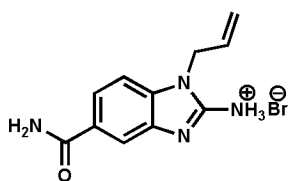
1,1'-(((4R,5R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4,5-диил) бис (метилен)) бис (2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дитрифторацетат (113,8 мг, 0,116 ммоль) растворяли в муравьиной кислоте (3,0 мл) и воде (0,3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при комнатной температуре с получением зеленого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество растворяли в 1,4 мл ДМСО и очищали с помощью ВЭЖХ (Gilson® Autoprep, кислотная колонка Luna, смесь 5-35% MeCN:0,1% в воде ТФК, 7-мин градиент). Целевые фракции концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум на 3 суток с получением 1,1'-((2R,3R)-2,3-дигидроксипутан-1,4-диил) бис (2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дитрифторацетата (27 мг, 0,029 ммоль, выход 24,7%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,89 (шир. с, 2H), 8,00 (с, 4H), 7,79 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 4,51-4,67 (м, 4H), 4,27-4,47 (м, 4H), 4,09 (шир.с, 2H), 5,50 (шир.с, 2H), 4,51-4,67 (м, 4H), 4,27-4,47 (м, 4H), 4,09 (шир.с, 2H), 2,09 (с, 6H), 1,32 (т, $J=7,07$ Гц, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,67 мин, $[M+H]^+=711,6$.

Пример 2

(E)-1,1'-((2R,3R)-2,3-дигидроксипутан-1,4-диил) бис (2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



Стадия 1: 1-аллил-2-амино-1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксаимид гидробромид

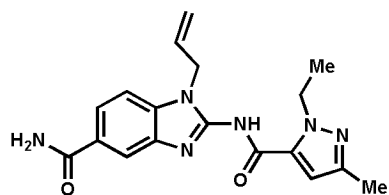


К раствору 4-фтор-3-нитробензамида (10,0 г, 54,3 ммоль) в ДМФА (60 мл) добавляли по каплям аллиламин (36,6 мл, 489 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 5 мин. По истечении этого периода одной порцией добавляли K₂CO₃ (15,01 г, 109 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем ДМФА удаляли в вакууме, остаток суспендировали в 500 мл воды, полученный оранжевый осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме.

Вышеуказанный осадок растворяли в АсОН (600,0 мл), колбу помещали в водяную баню с температурой 20°C и осторожно небольшими порциями добавляли цинк (10,65 г, 163 ммоль). Реакцию контролировали с помощью ЖХ-МС, и дополнительное количество цинка (примерно 3 экв) добавляли небольшими порциями по мере необходимости до тех пор, пока восстановление не завершалось. По окончании реакции по данным ЖХ-МС твердые частицы отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток после упаривания переводили в DCM (500 мл) и EtOH (150 мл) и промывали 15% водным раствором K₂CO₃ (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Вышеуказанный остаток после упаривания растворяли в MeOH (200,0 мл), добавляли одной порцией 5,0 М раствор цианогенбромида в CH₃CN (11,95 мл, 59,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. По истечении этого периода реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем снова растворяли в MeOH (200,0 мл). Добавляли смесь толуола (100 мл) и CH₃CN (100 мл) и полученную смесь концентрировали досуха при 40°C (0-1 мбар) и высушивали в вакууме в течение 16 ч с получением 1-аллил-2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидробромида (11,3 г, 38,0 ммоль, выход 70,0%) в виде темно-фиолетового порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,83 (с, 2H), 8,07 (шир. с, 1H), 7,88 (д, J=1,00 Гц, 1H), 7,82 (дд, 8,41, 1,38 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,53 Гц, 1H), 7,43 (шир. с, 1H), 5,87-6,02 (м, 1H), 5,25 (дд, J=10,42, 0,88 Гц, 1H), 5,17 (дд, J=17,32, 1,00 Гц, 1H), 4,84 (д, J=5,02 Гц, 2H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,38 мин, [M+H]⁺=216,9.

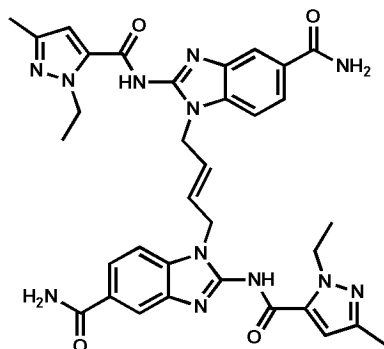
Стадия 2: 1-аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



В круглодонную колбу емкостью 100 мл загружали 1-аллил-2-

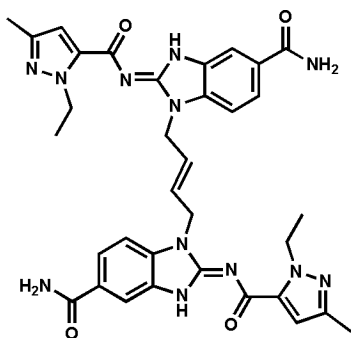
амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидробромид (2,5 г, 8,41 ммоль), HATU (3,52 г, 9,25 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (1,427 г, 9,25 ммоль) и NMP (25 мл). После перемешивания в течение 1 мин при комнатной температуре добавляли DIPEA (7,33 мл, 42,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. По истечении этого периода добавляли 2,0 мл воды и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем смесь выливали в 500 мл ледяной воды и энергично перемешивали в течение 1 ч. Темно-фиолетовое твердое вещество отфильтровывали, добавляли насыщенный раствор соли (100 мл) и отфильтровывали следующую порцию осадка немного более светлого цвета. Полученный прозрачный розовый фильтрат выдерживали при комнатной температуре в течение 4 суток, во время чего из раствора выпадал самый светлый розовый осадок. Данный конечный осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали на воздухе с получением 1-аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (1,88 г, 5,33 ммоль, выход 63,4%) в виде бледно-розового порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,84 (шир. с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96 (шир.с, 1H), 7,78 (дд, J=8,44, 1,59 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,32 (шир.с, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,94-6,05 (м, 1H), 5,21 (дд, J=10,27, 1,22 Гц, 1H), 5,15 (дд, J=17,12, 1,22 Гц, 1H), 4,86 (д, J=5,14 Гц, 2H), 4,61 (кв, J=6,93 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,09 Гц, 3H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=0,75 мин, [M+H]⁺=353,2.

Стадия 3: (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



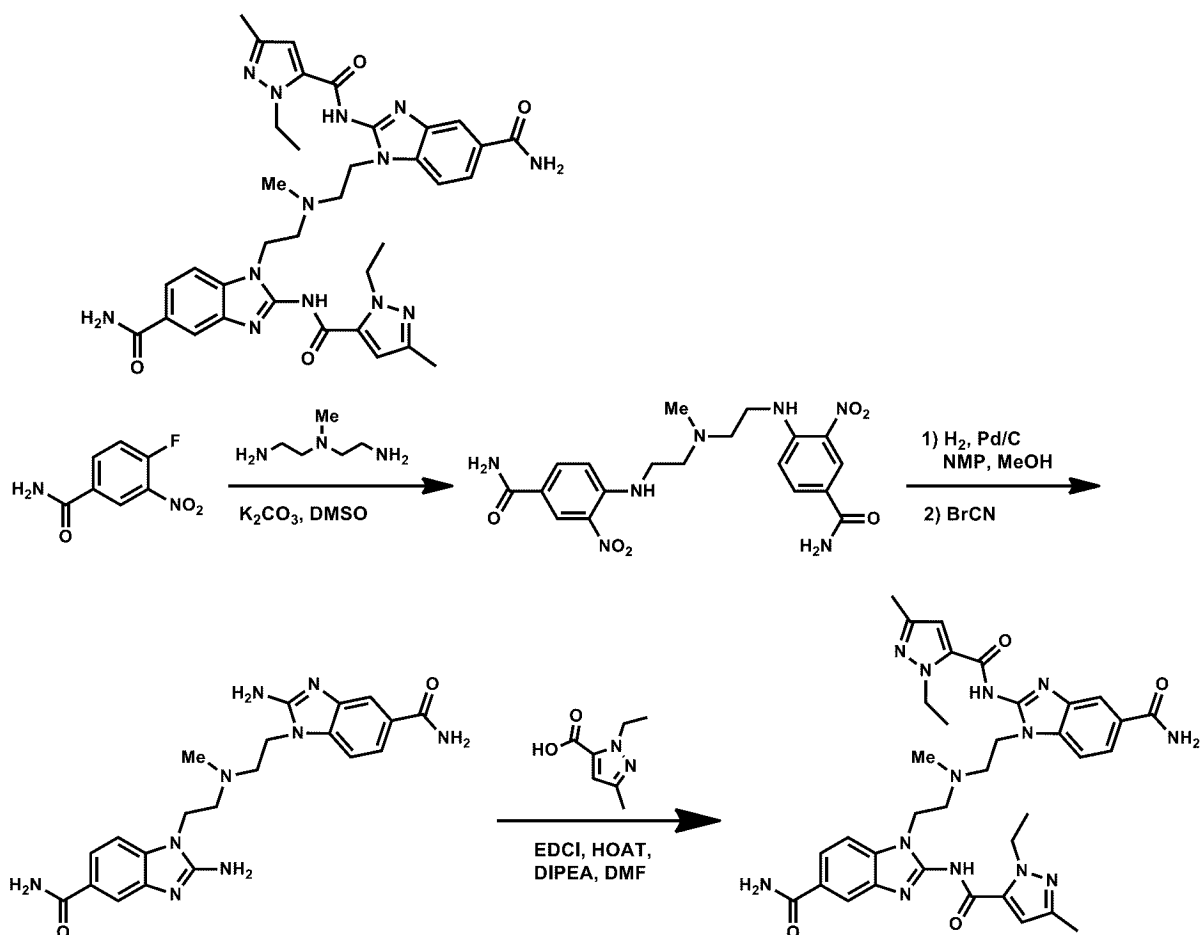
К раствору 1-аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (70 мг, 0,199 ммоль) в DCM (1,0 мл) и MeOH (1,0 мл) добавляли по каплям раствор п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (37,8 мг, 0,199 ммоль) в MeOH (1,0 мл) и полученный прозрачный раствор концентрировали в вакууме. Стекловидный остаток после выпаривания перемешивали с DCM (4,0 мл) до получения молочной суспензии. Катализатор Ховейды-Граббса 2-го поколения (18,67 мг, 0,030 ммоль) добавляли в герметично закрытую пробирку Biotage® емкостью 5 мл в атмосфере N₂. Затем добавляли вышеуказанную молочную суспензию и смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч в микроволновом реакторе. По истечении этого периода добавляли 5,0 мл MeOH с последующим добавлением раствора 1,0 М KHMDS в ТГФ (0,25 мл) в MeOH (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре, концентрировали в вакууме и подвергали нормальнофазовой хроматографии на силикагеле (Biotage® Ultra SNAP картридж с силикагелем 25 г, смесь 0-40% градиент MeOH/DCM) с получением зеленовато-белого твердого вещества. Затем твердое вещество промывали 0,2 мл MeOH для удаления темно-зеленого остатка рутения с получением (E)-1,1'-(E)-бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) (14 мг, 0,02 ммоль, выход 19,8%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,82 (шир. с, 2H), 7,97 (с, 2H), 7,94 (шир. с, 2H), 7,71 (дд, J=8,34, 1,26 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,34 (шир.с, 2H), 6,55 (с, 2H), 5,93 (шир.с, 2H), 4,83 (шир. с, 4H), 4,53 (кв, J=6,82 Гц, 4H), 2,12 (с, 6H), 1,27 (т, J=7,07 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,79 мин, [M+H]⁺=677,5.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (2E,2'E)-1,1'-(E)-бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)

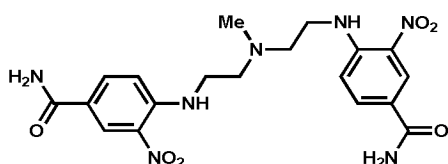


Пример 3

1, 1' - ((Метилазандиил) бис (этан-2, 1-диил) бис (2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1Н-бензо [d]имидазол-5-карбоксамид) трифторацетат



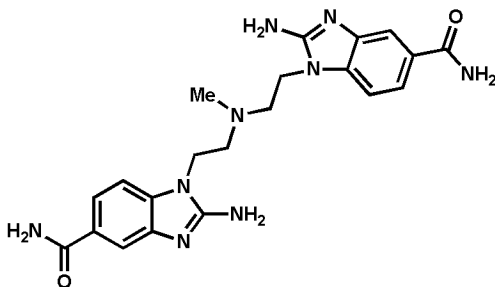
Стадия 1: 4, 4' - (((метилазандиил) бис (этан-2, 1-диил) бис (азандиил)) бис (3-нитробензамид)



Смесь N¹- (2-аминоэтил) -N¹-метилэтан-1, 2-диамина (0, 318 г,

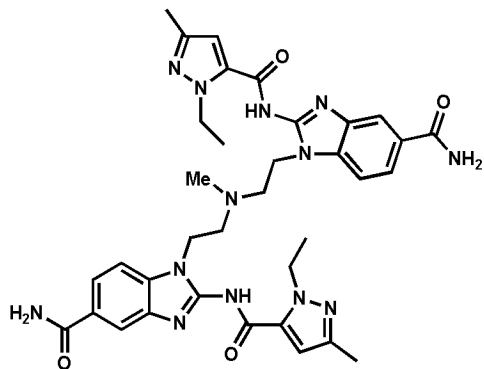
2,72 ммоль), K_2CO_3 (1,501 г, 10,86 ммоль) и 4-фтор-3-нитробензамида (1 г, 5,43 ммоль) в ДМСО (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрованием и высушивали при пониженном давлении с получением 4,4'-((метилазандиил) бис(этан-2,1-диил)) бис(азандиил) бис(3-нитробензамида) (800 мг, 1,62 ммоль, выход 59,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,01 мин, $[M+H]^+=446$.

Стадия 2: 1,1'-((метилазандиил) бис(этан-2,1-диил)) бис(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



4,4'-(((Метилазандиил) бис(этан-2,1-диил)) бис(азандиил)) бис(3-нитробензамида) (700 мг, 1,572 ммоль) и 10% Pd/C (84 мг, 0,079 ммоль) в смеси NMP (20 мл) и MeOH (30 мл) перемешивали в атмосфере газообразного водорода при комнатной температуре в течение ночи. Катализатор удаляли фильтрованием и MeOH удаляли при пониженном давлении. Затем добавляли цианогенбромид (416 мг, 3,93 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Добавляли Et₂O и полученный осадок собирали фильтрованием и высушивали при пониженном давлении с получением 1,1'-((метилазандиил) бис(этан-2,1-диил)) бис(2-аминобензо-1H-[d]имидазол-5-карбоксамид) (500 мг, 1,03 ммоль, выход 65,8%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=0,94 мин, $[M+H]^+=435,8$.

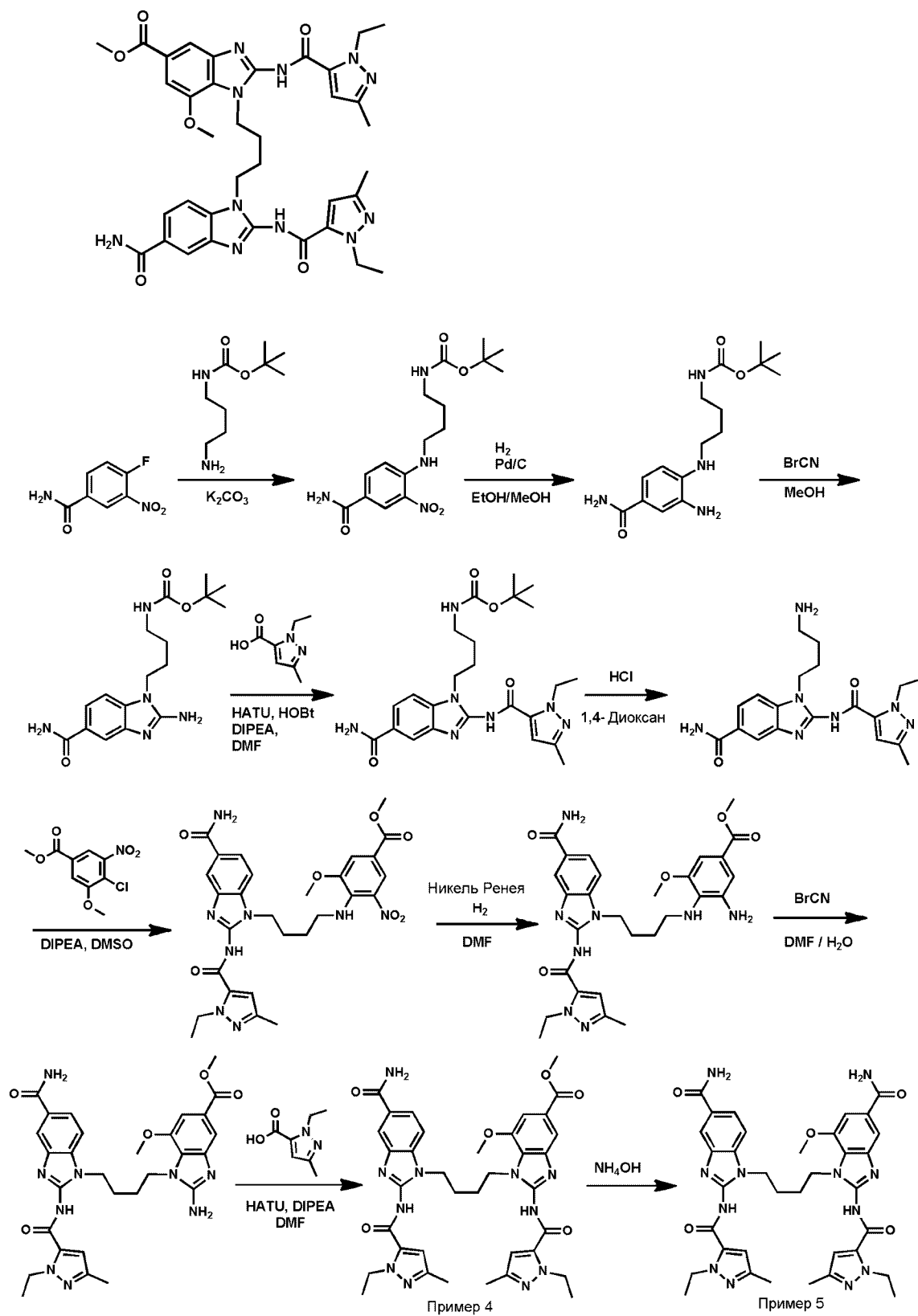
Стадия 3: 1,1'-((метилазандиил) бис(этан-2,1-диил)) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) трифторацетат



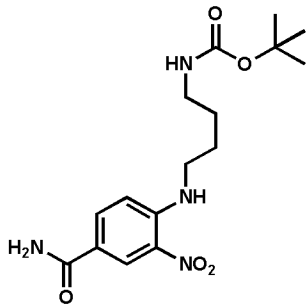
К смеси 1,1'-((метилазандиил)бис(этан-2,1-диил))бис(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) (300 мг, 0,689 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (212 мг, 1,378 ммоль), HOAt (281 мг, 2,067 ммоль) и EDC гидрохлорида (396 мг, 2,067 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли DIPEA (267 мг, 2,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водой (30 мл) и реакционную смесь экстрагировали DCM (3 × 50 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Gilson®, Gemini® C18, градиент 35-95% MeCN:H₂O 0,1% ТФК) с получением 1,1'-((метилазандиил)бис(этан-2,1-диил))бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) трифторацетата (130 мг, 0,18 ммоль, выход 26%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,82 (с, 1H), 7,98 (с, 4H), 7,74 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (с, 2H), 7,37 (с, 2H), 6,59 (с, 2H), 4,56 (д, J=6,7 Гц, 4H), 4,18 (с, 4H), 3,35 (с, 8H), 2,09 (с, 6H), 1,32-1,25 (м, 6H), ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,14 мин, [M+H]⁺=708.

Пример 4

Метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

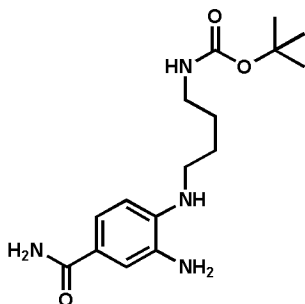


Стадия 1: трет-бутил (4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил) карбамат



Смесь трет-бутил (4-аминобутил) карбамата (5,00 г, 26,6 ммоль), 4-фтор-3-нитробензамида (4,89 г, 26,6 ммоль) и K_2CO_3 (4,04 г, 29,2 ммоль) в ДМСО (25 мл) перемешивали при $70^\circ C$ в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно разбавляли 125 мл воды через капельную воронку. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, высушивали на воронке Бюхнера и помещали в вакуумную печь при $56^\circ C$ на 3 суток с получением указанного в заголовке соединения (9,2 г, 26,1 ммоль, выход 98%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,67 (д, $J=2,02$ Гц, 1H) 8,40 (т, $J=5,43$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=6,82$ Гц, 2H), 7,30 (шир. с, 1H) 7,12 (д, $J=9,09$ Гц, 1H), 6,87 (шир. с, 1H), 3,42 (кв, $J=6,57$ Гц, 2H), 2,91-3,01 (м, 2 H) 1,60 (д, $J=6,57$ Гц, 2H) 1,43-1,54 (м, 2H) 1,38 (с, 9H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,86 мин, $[M+H]^+=353$.

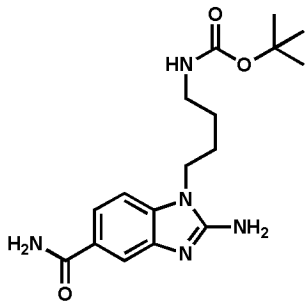
Стадия 2: трет-бутил (4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бутил) карбамат



В круглодонную колбу емкостью 500 мл загружали трет-бутил (4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил) карбамат (9,2 г, 26,1 ммоль), 10% Pd/C (0,920 г, 8,64 ммоль) (влажный, Degussa), EtOH (100 мл) и MeOH (100 мл). Из колбы откачивали воздух и помещали под баллонный водород при перемешивании. Холодильник помещали в

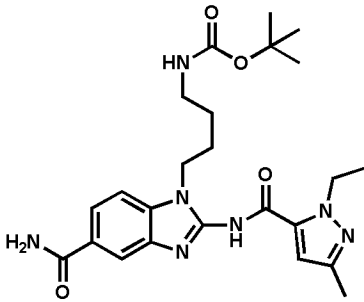
верхнюю часть колбы, и водородный баллон помещали поверх холодильника. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, затем из колбы откачивали воздух и суспензию фильтровали через слой Celite® с использованием EtOH для облегчения отмывки. Фильтрат концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум с получением указанного в заголовке соединения (8,4 г, 26,1 ммоль, 100% выход) в виде черного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,44 (шир. с, 1H) 7,04-7,15 (м, 2H), 6,85 (т, $J=5,43$ Гц, 1H), 6,74 (шир.с 1H), 6,37 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 4,89 (т, $J=5,18$ Гц, 1H), 4,60 (шир.с, 2H), 3,07 (кв, $J=6,48$ Гц, 2H), 2,97 (кв, $J=6,40$ Гц, 2H), 1,45-1,64 (м, 4H), 1,39 (с, 9H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,68 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=323,1$.

Стадия 3: трет-бутил (4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил) карбамат гидробромид



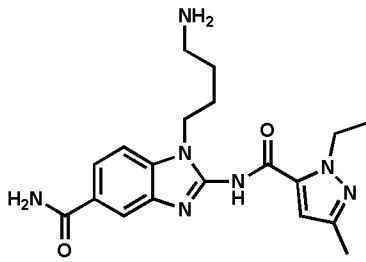
трет-Бутил (4-((2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бутил) карбамат (8,40 г, 26,1 ммоль) растворяли в MeOH (110 мл) и добавляли через шприц 5 М раствор цианогенбромида в CH_3CN (5,73 мл, 28,7 ммоль). Темную реакционную смесь накрывали и перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум с получением указанного в заголовке соединения (11,17 г, 26,1 ммоль, 100% выход) в виде темного твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,85 (шир. с, 1H), 8,74 (шир. с, 2H), 8,08 (шир.с, 1H), 7,80-7,90 (м, 2H) 7,64 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,44 (шир. с, 1H), 6,89 (т, $J=5,56$ Гц, 1H), 4,15 (т, $J=7,20$ Гц, 2H), 2,96, $J=6,32$ Гц, 2H), 1,66 (д, $J=7,07$ Гц, 2H), 1,42-1,50 (м, 2H), 1,38 (с, 9H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,62 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=348,1$.

Стадия 4: трет-бутил (4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)карбамат



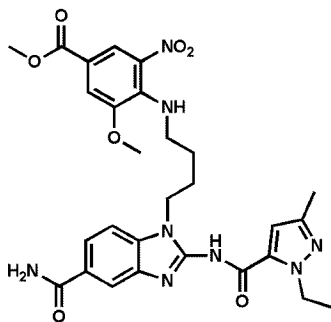
Смесь трет-бутил (4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)карбамата гидробромида (11,17 г, 26,1 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (4,82 г, 31,3 ммоль), HATU (11,90 г, 31,3 ммоль), DIPEA (18,22 мл, 104 ммоль) и HOBT (1,997 г, 13,04 ммоль) в ДМФА (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Реакционную смесь разбавляли 300 мл воды и 300 мл EtOAc, переносили в делительную воронку, слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2 × 150 мл). Объединенные EtOAc слои промывали насыщенным NH₄Cl (2×200 мл), водой (1×200 мл) и насыщенным раствором соли (2×200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум. Твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле (Isco® Combiflash, смесь 0-20% MeOH:DCM, колонка 330 г, загружали в 50 мл DCM). Целевые фракции объединяли, концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум с получением указанного в заголовке соединения в виде фиолетового твердого вещества (9,53 г, 19,71 ммоль, выход 76%).
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (с, 1H), 8,01 (шир.с, 2H), 7,81 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,36 (шир.с, 1H), 6,80-6,86 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,64 (кв, J=6,82 Гц, 2H), 4,23 (т, J=6,44 Гц, 2H), 2,98 (д, J=5,81 Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,76 (д, J=6,57 Гц, 2H), 1,40-1,48 (м, 2H), 1,30-1,40 (м, 13H).
 ЖХ-МС (ЖХ-МС метод C): время удерживания=0,89 мин, [M+H]⁺=484,3.

Стадия 5: 1-(4-аминобутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид 2 гидрохлорид



Охлажденную на льду круглодонную колбу емкостью 500 мл, содержащую трет-бутил (4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)карбамат (9,53 г, 19,71 ммоль) обрабатывали 4 М HCl в 1,4-диоксане (42,0 мл, 168 ммоль). Ледяную баню удаляли и фиолетовую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, помещали в высокий вакуум и полученное твердое вещество помещали в вакуумную печь при 50°C на 15 ч и охлаждали в высоком вакууме с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества, которое также содержало 1,4-диоксан (11,89 г, предположительно 19,7 ммоль, выход 100%). Вещество использовали как таковое без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,91 (шир. с, 1H), 8,03 (д, J=1,26 Гц, 2H), 7,77-7,87 (м, 4H), 7,62 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,38 (шир. с, 1H), 6,70 (с, 1H), 6-5 (шир.с, 1H), 4,63 (кв, J=7,07 Гц, 2H), 4,28 (т, J=6,57 Гц, 2H), 2,77-2,87 (м, 2H), 2,20 (с, 3H) 1,81-1,91 (м, 2H) 1,52-1,60 (м, 2H) 1,38 (т, J=7,07 Гц, 3H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,60 мин, [M+H]⁺=384,2.

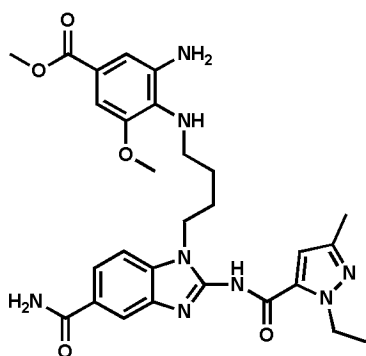
Стадия 6: метил 4-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)амино)-3-метокси-5-нитробензоат



В трехгорлую круглодонную колбу емкостью 250, снабженную

холодильником, большой мешалкой и внутренним термометром, загружали 1-(4-аминобутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидрохлорид (9,38 г, 20,55 ммоль) и метил 4-хлор-3-метокси-5-нитробензоат (5,048 г, 20,55 ммоль). Добавляли ДМСО (50 мл), затем DIPEA (17,95 мл, 103 ммоль) и темную суспензию нагревали при 100°C в течение примерно 24 ч, охлаждали и добавляли по каплям к 500 мл перемешиваемой воды. После завершения добавления полученную оранжевую суспензию перемешивали в течение 20 мин и фильтровали. Выделенную оранжево-красную пасту промывали водой и гексаном, высушивали на воронке Бюхнера и затем в вакуумной печи при 56°C в течение 20 ч. Затем красноватое твердое вещество растирали с Et₂O (60 мл) и отделяли фильтрованием. Растирание и фильтрование повторяли. Полученное твердое вещество помещали в вакуумную печь при 56°C на 3 суток с получением указанного в заголовке соединения (11,17 г, 18,85 ммоль, выход 92%) в виде красноватого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,78 (шир. с, 1H) 8,12 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,93 (д, J=7,53 Гц, 2H) 7,79 д, J=8,28 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,31 (шир.с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,60 (д, J=7,03 Гц, 2H), 4,23 (шир. с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,80 (с, 3H) 3,53 (д, J=5,77 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H) 1,82 (шир. с, 2H), 1,62 (шир. с, 2H), 1,35 (т, J=7,03 Гц, 3H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,67 мин, [M+H]⁺=711,6.

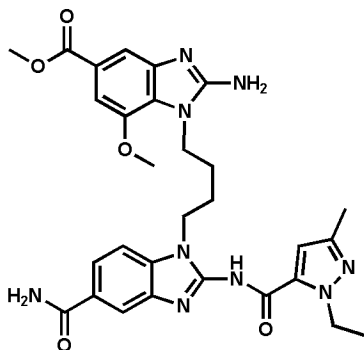
Стадия 7: метил 3-амино-4-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)амин)-5-метоксибензоат



Метил 4-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-

карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)амино)-3-метокси-5-нитробензоат (5,0 г, 8,44 ммоль) в основном растворяли в ДМФА (50 мл) при перемешивании при комнатной температуре в круглодонной колбе емкостью 250 мл. Добавляли никель Ренея (никель Ренея в воде, примерно 10 мл суспензии, Aldrich) и к колбе присоединяли холодильник. Поверх холодильника помещали трехходовой запорный кран с присоединенным водородным баллоном и из установленной системы откачивали воздух, заполняли водородом, откачивали и, наконец, заполняли водородом. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 7 ч. Добавляли еще 8 мл суспензии никеля Ренея и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через Celite®, промывая ДМФА. Фильтрат, раствор ДМФА примерно 100 мл и 20 мл воды из суспензии никеля Ренея, содержащей целевой продукт, использовали в виде раствора непосредственно в следующей реакции. Предположительно количественный выход. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,73 мин, [M+H]⁺=563,4.

Стадия 8: метил 2-амино-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат гидробромид

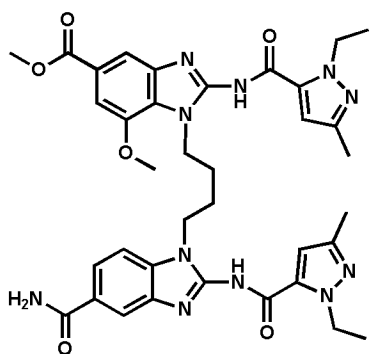


Метил 3-амино-4-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)амино)-5-метоксибензоат (раствор в смеси ДМФА/вода с предыдущей стадии) обрабатывали 5 М раствором цианогенбромида в CH₃CN (1,875 мл, 9,37 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум с получением коричневого

полутвердого вещества. Полутвердый продукт растирали с EtOAc, энергично перемешивали в течение 30 мин и образовавшееся твердое вещество отделяли фильтрованием и высушивали на воронке Бюхнера с получением сырого указанного в заголовке продукта в виде желто-коричневого твердого вещества (5,08 г). Данное сырое вещество использовали без очистки. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,72 мин, $[M+H]^+=588,5$.

Пример 4

Стадия 9: метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат

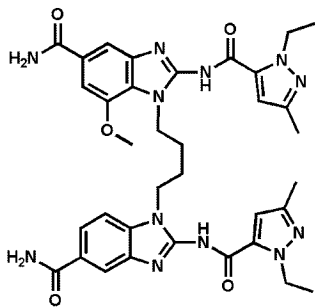


Смесь метил 2-амино-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата гидробромида (5,073 г, 7,59 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (1,277 г, 8,35 ммоль), HATU (3,46 г, 9,11 ммоль) и DIPEA (3,98 мл, 22,76 ммоль) в ДМФА (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем полученный остаток растирали с водой (100 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Полученную суспензию фильтровали и частично высушивали на воронке Бюхнера с получением твердого вещества темного желто-коричневого цвета. Твердое вещество в основном растворяли в 150 мл смеси 10% IPA:хлороформ, разбавляли водой и фильтровали. Затем слои фильтрата разделяли и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и помещали в высокий вакуум с получением желто-коричневого твердого вещества. Твердое вещество растирали с

теплой смесью 10% IPA:хлороформ (100 мл) и фильтровали. Слои фильтрата разделяли, органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, добавляли к исходному желто-коричневому твердому веществу, концентрировали в вакууме и помещали в высокий вакуум. Твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле (Biotage® Isolera, колонка Gold 120 г, смесь 0-10% MeOH:DCM в течение 30 мин, наносили в виде раствора в смеси DCM/MeOH). Целевые фракции продукта объединяли, концентрировали и помещали в высокий вакуум с получением светлого желто-коричневого твердого вещества. Твердое вещество растирали с DCM (50 мл) и отделяли фильтрованием и помещали в вакуумную печь при 56°C на 30 ч с получением метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата в виде белого твердого вещества (1,0 г, 1,4 ммоль, выход 18%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,89 (с, 1H) 12,82 (с, 1H) 7,90-8,01 (м, 2H) 7,70-7,81 (м, 2H), 7,53 (д, 8,28 Гц, 1H), 7,30-7,40 (м, 2H), 6,59 (д, $J=5,02$ Гц, 2H), 4,50-4,44 (м, 4H), 4,38 (шир.с, 2H), 4,27 (шир. с, 2H), 3,87 (д, $J=3,76$ Гц, 6H), 2,10 (с, 6H), 1,86 (шир.с, 4H), 1,23-1,39 (м, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,00 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=724,5$.

Пример 5

1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат

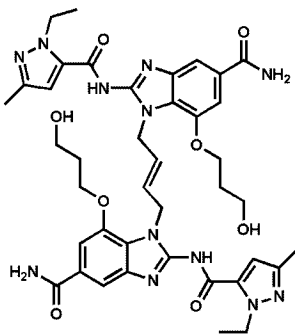


Метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-

карбоксилат (0,1624 г, 0,224 ммоль) суспендировали в NH₄OH (50 мл, 725 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 суток при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью ВЭЖХ (Gilson[®] Autoprep, кислотная колонка Luna, загружали в виде раствора в ДМСО, смесь 20-50% MeCN:вода с 0,1% ТФК). Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением белого твердого вещества. Твердое вещество снова очищали (Gilson[®] Autoprep, кислотная колонка Luna, загружали в виде раствора в ДМСО, смесь 20-50% MeCN:вода с 0,1% ТФК) и целевые фракции объединяли, концентрировали, помещали в высокий вакуум и затем высушивали в вакуумной печи в течение 15 ч при 56°C с получением 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетата в виде белого твердого вещества (76 мг, 0,081 ммоль, выход 36%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,79 (шир. с, 1H) 7,97 (д, J=1,47 Гц, 3H) 7,76 (дд, J=8,56, 1,47 Гц, 1H) 7,64 (д, J=1,22 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,27-7,39 (м, 3H), 6,60 (д, J=8,31 Гц, 2 H) 4,57 (квинт, J=7,09 Гц, 4H), 4,37 (шир.с, 2H), 4,28 (шир. с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,11 (д, J=4,16 Гц, 6H), 1,86 (шир.с 4H) 1,31 (тд, J=7,03, 4,52 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=0,85 мин, [M+H]⁺=709,5.

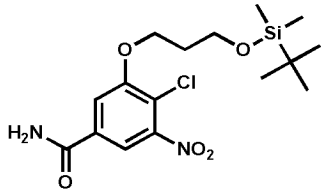
Пример 6

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дитрифторацетат



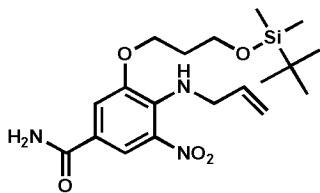
Стадия 1: 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-

хлор-5-нитробензамид



(3-Бромпропокси) (трет-бутил) диметилсилан (7,3 г, 28,8 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (75 мл), добавляли 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензамид (4,8 г, 22,16 ммоль) и затем K_2CO_3 (6,13 г, 44,3 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при $100^\circ C$ в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в EtOAc (600 мл), промывали водой (600 мл), насыщенным раствором соли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 20-80% гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (7,43 г, 19,1 ммоль, выход 86%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 8,29 (шир. с, 1H), 8,05 (д, $J=1,71$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=1,71$ Гц, 1H), 7,77 (шир.с, 1H), 4,30 (т, $J=5,99$ Гц, 2H), 3,80-0,90 (м, 9H), 0,02 (с, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,40 мин, $[M+H]^+=389$.

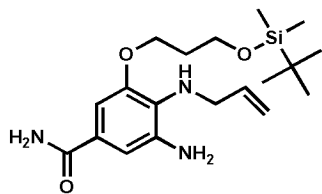
Стадия 2: 4-(аллиламино)-3-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси) пропокси)-5-нитробензамид



3-(3-(трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамид (2,05 г, 5,27 ммоль) растворяли в сухом NMP (12 мл), добавляли аллиламин (1,204 г, 21,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали до $120^\circ C$ в микроволновом реакторе в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество аллиламина (900 мг, 15,8 ммоль) и нагревали при $120^\circ C$ в течение еще 20 мин. Реакционную смесь выливали в EtOAc (150 мл), промывали водой (150 мл), насыщенным раствором соли, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 20-80%

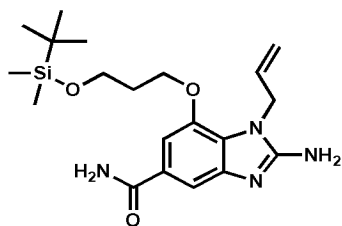
гексан/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (1,99 г, 4,86 ммоль, выход 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,19 (с, 1H), 8,02 (шир.с, 1H), 7,74 (т, $J=6,02$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,31 (шир. с, 1H), 5,89 (ддт, $J=16,53, 10,89, 5,36, 5,36$ Гц, 1H), 5,05-5,19 (м, 2H), 4,09-4,22 (м, 4H), 3,79 (т, $J=5,90$ Гц, 2H), 1,99 (т, $J=5,77$ Гц, 2H), 0,87 (с, 9H), 0,04 (с, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,41 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=410$.

Стадия 3: 4-(аллиламино)-3-амино-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)бензамид



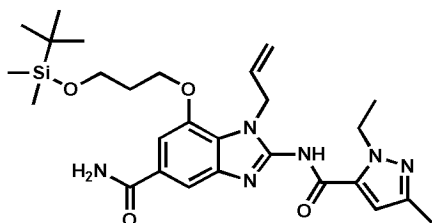
4-(Аллиламино)-3-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-5-нитробензамид (1,91 г, 4,66 ммоль) растворяли в AcOH (13,3 мл), добавляли порошок цинка (1,220 г, 18,65 ммоль) (одной порцией) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 45 мин добавляли дополнительное количество цинка (610 мг, 9,32 ммоль) и перемешивали еще 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат выливали в EtOAc (125 мл), промывали 10% водным раствором Na_2CO_3 (125 мл), насыщенным раствором соли, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,60 (шир. с, 1H), 6,93 (д, $J=8,80$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=1,71$ Гц, 1H) (д, $J=1,96$ Гц, 1H), 5,82-5,95 (м, 1H), 5,14 (дд, $J=17,12, 1,96$ Гц, 1H), 4,95-5,08 (м, 1H), 4,68 (шир. с, 1H), 3,97-4,07 (м, 2H), 3,71-3,86 (м, 2H), 3,60 (д, $J=5,87$ Гц, 1H), 1,84-1,96 (м, 4H), 0,75-0,92 (м, 9H), 0,02-0,08 (м, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,04 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=380$.

Стадия 4: 1-аллил-2-амино-7-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидробромид



4-(Аллиламино)-3-амино-5-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)бензамид (1,769 г, 4,66 ммоль) растворяли в сухом MeOH (25 мл), добавляли цианогенбромид (0,543 г, 5,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток перемешивали с EtOAc (20 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердые частицы выделяли фильтрованием и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (1,56 г, 3,21 ммоль, выход 69%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,94 (шир. с, 1H), 8,60 (шир.с, 2H), 8,08 (шир.с, 1H), 7,51 (д, $J=0,98$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=0,98$ Гц, 2H), 5,92-6,08 (м, 1H), 5,21 (дд, $J=10,51, 0,98$ Гц, 1H), 4,98-5,08 (м, 1H), 4,92 (д, $J=4,65$ Гц, 1H), 4,16-4,29 (м, 2H), 3,74-3,81 (м, 2H), 1,93-2,07 (м, 2H) 0,81-0,91 (м, 9H), 0,04-0,07 (м, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,02 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=405$.

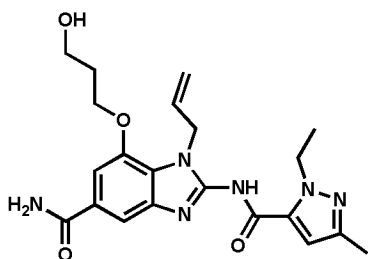
Стадия 5: 1-аллил-7-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,579 г, 3,76 ммоль), NATU (1,429 г, 3,76 ммоль) и HOBT (0,240 г, 1,565 ммоль) объединяли с сухим ДМФА (12 мл). Добавляли Et_3N (1,7 мл, 12,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли 1-аллил-2-амино-7-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидробромид (1,52 г, 3,13 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в

атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в EtOAc (120 мл), промывали водой (120 мл), насыщенным раствором соли, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 80-100% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения (1,07 г, 1,98 ммоль, выход 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,85 (шир. с, 1H), 7,91-8,05 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,32 (шир. с, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,96-6,13 (м, 1H), 5,14 (д, J=9,29 Гц, 1H), 4,91-5,03 (м, 3H), 4,61 (кв, J=7,01 Гц, 2H), 4,24 (т, J=5,87 Гц, 2H), 3,81 (т, J=6,11 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,07 (м, 2H), 1,34 (т, J=7,09 Гц, 3H), 0,80-0,92 (м, 9H), 0,04 (с, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,40 мин, [M+H]⁺=541.

Стадия 6: 1-аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

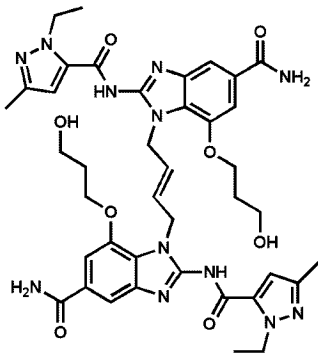


1-Аллил-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (700 мг, 1,30 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (6 мл), добавляли AcOH (0,15 мл, 2,60 ммоль) с последующим добавлением TBAF (2,6 мл, 1 М раствор в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота и выливали в EtOAc и воду (по 40 мл каждого) и энергично встряхивали. Нерастворимое вещество отфильтровали и высушивали с получением 1-аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (460 мг, 1,08 ммоль, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,84 (шир. с, 1H), 7,99 (шир. с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (шир.с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,98-6,12 (м, 1H), 5,15 (д, J=9,05 Гц, 1H), 4,92-5,04 (м, 3H), 4,54-4,68 (м, 3H), 4,24 (т, J=6,24

Гц, 2H), 3,63 (кв, J=6,11 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,97 (квинт, J=6,17 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,09 Гц, 3H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,79 мин, [M+H]⁺=427.

Пример 6

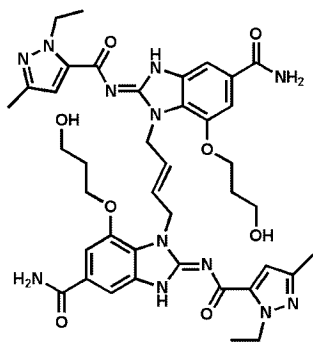
Стадия 7: (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дитрифторацетат



1-Аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (100 мг, 0,23 ммоль) растворяли в смеси DCM:MeOH 1:1 (5 мл). К раствору добавляли TsOH-H₂O (45 мг, 0,23 ммоль) в виде раствора в MeOH (1,5 мл) и реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли DCM (5 мл) и тонкую суспензию переносили во флакон для микроволнового реактора, содержащий хлорид (1,3-диметилимидазолидин-2-илиден)(2-изопропоксибензилиден)рутения (VI) (22 мг, 0,035 ммоль). Колбу дегазировали и нагревали при 80°C в микроволновом реакторе в течение 3 ч. Реакционную смесь обрабатывали MeOH (3 мл) и выпаривали в атмосфере азота. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (Gilson[®], элюируя смесью 10-60% ACN/вода/0,1% ТФК), и фракции, содержащие продукт, собирали и лиофилизировали с получением (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дитрифторацетата (57 мг, выход 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,84 (шир. с, 2H), 7,99 (шир.с, 2H), 7,64 (с, 2H), 7,35 (шир.с, 2H), 7,31 (с, 2H), 6,52 (с, 2H), 5,81 (шир. с, 2H), 4,91 (шир., 4H), 4,52 (кв, J=6,93 Гц, 5H), 4,02 (т, J=6,36 Гц, 5H), 3,41 (т, J=5,99 Гц, 4H), 2,06-2,15 (м, 6H), 1,59-1,70 (м, 4H),

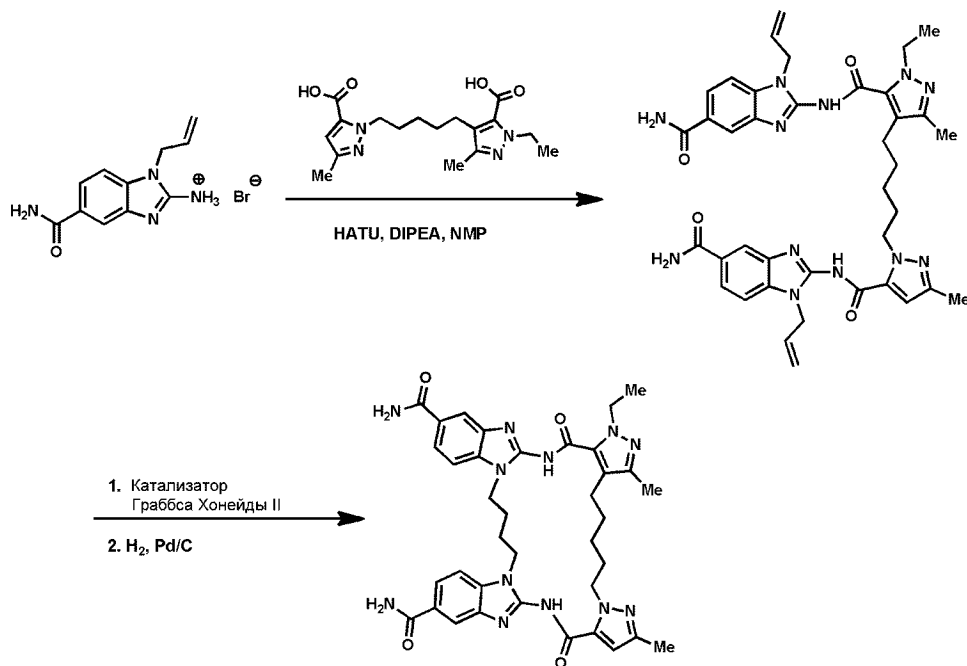
1,27 (т, J=7,09 Гц, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,81 мин, [M+H]⁺=825.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (2E,2'E)-1,1'-((E)-бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокс)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дитрифторацетата



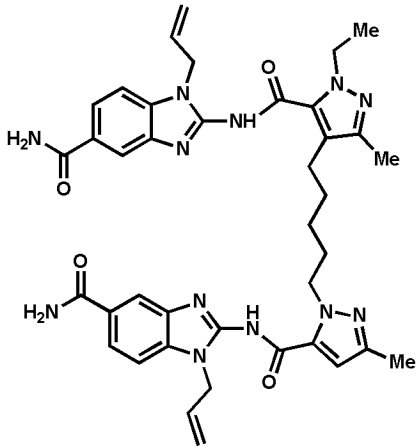
Пример 7

8-Этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-п]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид



Стадия 1: 1-аллил-2-(1-(5-(5-((1-аллил-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-

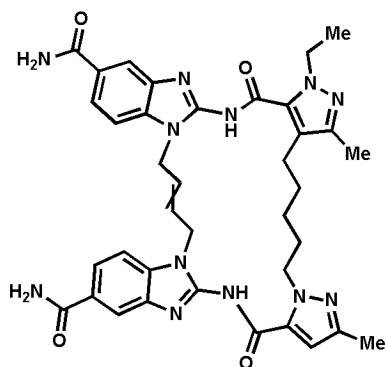
5-карбоксамид



В герметично закрытую пробирку Biotage® емкостью 5,0 мл загружали 4-(5-(5-карбоксо-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (634 мг, 1,820 ммоль), 1-аллил-2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидробромид (1352 мг, 4,55 ммоль), HATU (1730 мг, 4,55 ммоль) и NMP (13 мл). После перемешивания в течение 1 мин при комнатной температуре добавляли DIPEA (3,17 мл, 18,20 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 1 ч. По истечении этого периода добавляли 5,0 мл воды и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем смесь выливали в 250 мл ледяной воды и энергично перемешивали в течение 1 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой, смывали с фильтра, используя смесь MeOH/DCM, концентрировали в вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (колонка Biotage® Ultra SNAP SiO₂ 100 г: смесь 0-40% MeOH/EtOAc) с получением 1-аллил-2-(1-(5-(5-((1-аллил-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (840 мг, 1,128 ммоль, выход 62%) в виде розового твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,88 (с, 1H), 12,81 (с, 1H), 7,99-8,02 (м, 2H), 7,97 (шир. (ддд, J=8,34, 3,66, 1,39 Гц, 2H), 7,41 (дд, J=16,93, 8,34 Гц, 2H), 7,34 (шир.с, 2H), 6,65 (с, 1H) 5,87-6,02 (м, 2H), 4,99-5,22 (м, 4H), 4,82 (дд, J=11,62, 4,80 Гц, 4H), 4,50-4,61 (м, 4H),

2,73 (т, J=7,45 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,71-1,85 (м, 2H), 1,45-1,55 (м, 2H), 1,27-1,34 (м, 5H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,93 мин, [M+H]⁺=745,7.

Стадия 2: 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-п]дипирозоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид

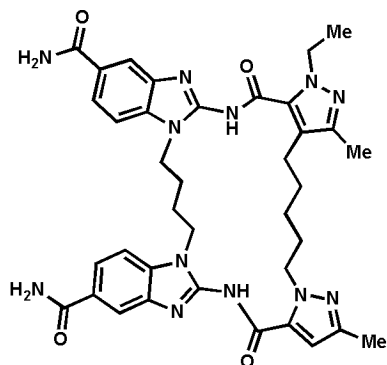


В четыре герметично закрытые пробирки Biotage® емкостью 20 мл загружали вместе 1-аллил-2-(1-(5-(5-((1-аллил-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (160 мг, 0,215 ммоль), катализатор Ховейды-Граббса второго поколения (26,9 мг, 0,043 ммоль) и только дегазированный 1,2-дихлорэтан (DCE) (80 мл). Герметично закрытые пробирки нагревали в микроволновом реакторе в течение 4 ч при 100°C. После охлаждения смеси до комнатной температуры в каждую пробирку добавляли MeOH (1,0 мл) и полученный прозрачный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. В каждую пробирку добавляли раствор 2-изоцианоацетата калия (15 мг в 1,5 мл MeOH) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Содержимое пробирок объединяли, концентрировали в вакууме, затем остаток выпаривали в минимальном объеме смеси DCM/MeOH и очищали хроматографией на силикагеле (колонка Biotage® Ultra SNAP SiO₂ 100 г, смесь 0-40% MeOH/EtOAc) с получением целевого продукта (61 мг) в виде бледно-зеленого твердого вещества со смесью алкеновых изомеров. Продукт дополнительно очищали (колонка Biotage® Ultra SNAP SiO₂ 25 г, градиент смеси 0-20% MeOH/DCM) с получением 8-этил-10,18-

диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамида в виде смеси транс- и цис-изомеров 7:1 (54 мг, 0,075 ммоль, выход 35%). Характеристика транс-изомера: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,87 (с, 1H), 12,84 (с, 1H), 7,98 (шир., 4H), 7,77 (дд, $J=7,71, 3,16$ Гц, 2H), 7,33-7,48 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 5,89-5,98 (м, 1H), 5,66-5,75 (м, 1H) д, $J=7,83$ Гц, 4H), 4,73 (т, $J=6,95$ Гц, 2H), 4,47 (кв, $J=6,99$ Гц, 2H), 2,72-2,80 (м, 2H), 3H), 2,10 (с, 3H), 1,72 (шир. с, 2H), 1,44 (шир. с, 2H), 1,30 (т, $J=7,07$ Гц, 5H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,82 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=717,6$.

Пример 7

Стадия 3: 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамида

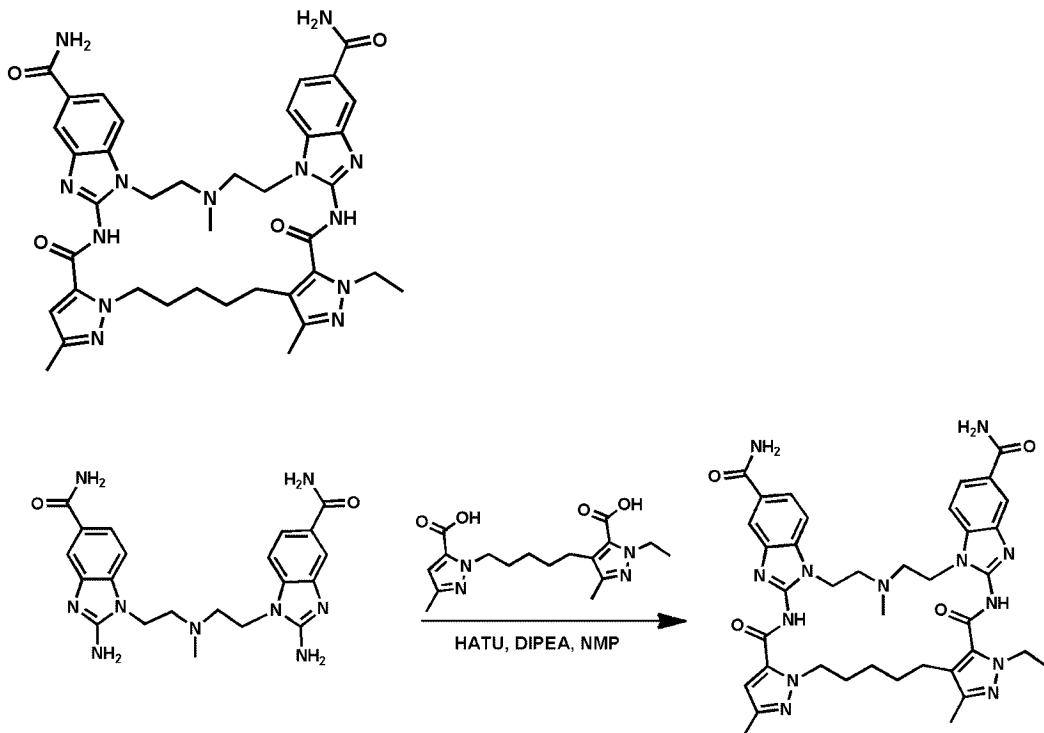


В круглодонную колбу загружали 10% Pd/C (200 мг, 0,188 ммоль) и продували азотом. Добавляли раствор 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамида (100 мг, 0,140 ммоль, смесь транс- и цис-изомеров 7:1) в смеси MeOH (20,0 мл) и ТГФ (20,0 мл), колбу продували водородом и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 23 ч. Затем колбу открывали для поступления воздуха, интенсивно перемешивали в течение 15 мин и фильтровали, Pd/C промывали MeOH/ТФК, фильтрат концентрировали в

вакууме и подвергали хроматографии на силикагеле (колонка Biotage® Ultra SNAP SiO₂ 25 г, смесь 0-20% MeOH/DCM) с получением 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамида (56 мг, 0,078 ммоль, выход 55,8%) в виде бледно-розового твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,88 (шир.с, 2H), 8,02 (с, 4H), 7,79-7,87 (м, 2H), 7,67 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,37 (шир.с, 2H), 6,57 (с, 1H), 4,74 (т, J=6,57 Гц, 2H), 4,48 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,91 (с, (м, 2H), 1,44-1,54 (м, 2H), 1,35-1,42 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,07 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,81 мин, [M+H]⁺=719,7.

Пример 8

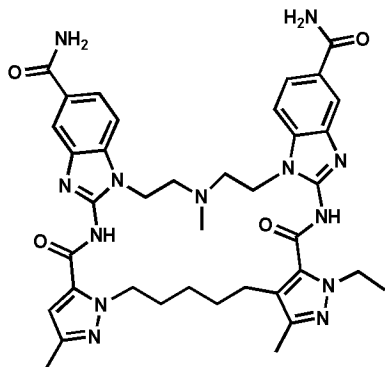
8-Этил-10,18,30-триметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрадекагидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-б]бензо[4,5]имидазо[1,2-і]дипиразоло[5,1-м:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]гексаазаациклодокозин-3,24-дикарбоксамид



Пример 8

8-Этил-10,18,30-триметил-7,20-диоксо-

7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31, 32-тетрадекагидро-1H-бензо [4, 5]имидазо [2, 1-b]бензо [4, 5]имидазо [1, 2-i]дипиразоло [5, 1-m:4', 3'-t] [1, 3, 6, 9, 11, 14]гексаазациклодокозин-3, 24-дикарбоксамид

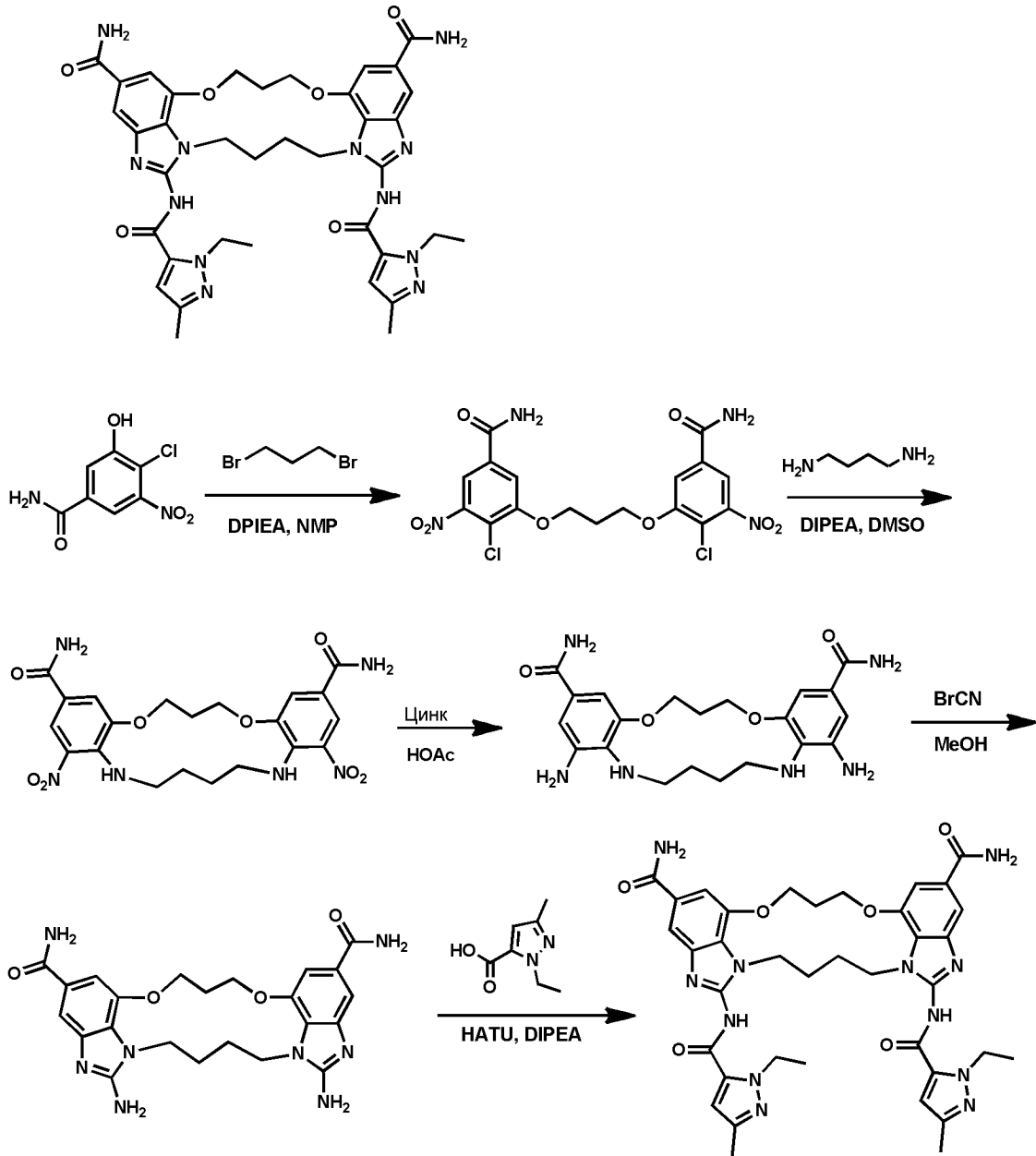


К раствору гексафторфосфата 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1, 1, 3, 3-тетраметилурония (576 мг, 1,516 ммоль), 1, 1'-((метилазандиил) бис (этан-2, 1-диил)) бис (2-амино-1H-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид) (300 мг, 0,689 ммоль, из примера 3) и 4-(5-(5-карбокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил) пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (240 мг, 0,689 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли DIPEA (267 мг, 2,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и затем реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 1 ч (150 Вт). Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органическую фазу промывали водой (2×20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Gilson[®], Gemini[®] C18, градиент 2-95% MeCN:H₂O 0,1% ТФК) с получением 8-этил-10, 18, 30-триметил-7, 20-диоксо-7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31, 32-тетрадекагидробензо [4, 5] имидазо [2, 1-b]бензо [4, 5]имидазо [1, 2-i]дипиразоло [5, 1-m:4', 3'-t] [1, 3, 6, 9, 11, 14]гексаазациклодокозин-3, 24-дикарбоксамид (25 мг, 0,03 ммоль, 4,56%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,00 (д, J=12,0 Гц, 2H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 4,77-4,77 (м, 2H), 4,70-4,67 (м, 2H), 4,57-4,51 (м, 4H), 3,98 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,78 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,18-2,15 (м, 6H), 1,81-1,74 (м, 2H), 1,39-1,33 (м, 6H), 1,17-1,07 (с, 2H). ЖХ-МС

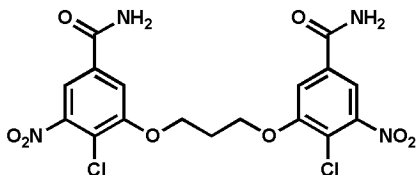
(ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,26 мин, $[M+H]^+=748$.

Пример 9

1,15-бис(1-Этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7Н-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетразациклопентадека[1,2,3-сd:11,10,9-с'd']диинден-4,12-дикарбоксамид

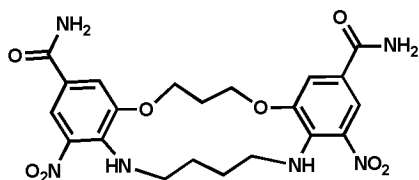


Стадия 1: 5,5'-(пропан-1,3-диилбис(окси))бис(4-хлор-3-нитробензамид)



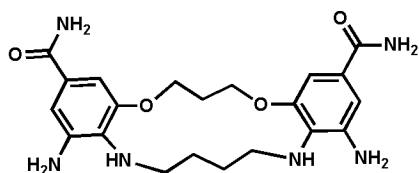
4-Хлор-3-гидрокси-5-нитробензамид (2 г, 9,23 ммоль), 1,3-дибромпропан (932 мг, 4,62 ммоль), DIPEA (3,23 мл, 18,47 ммоль) перемешивали в NMP (5 мл) во флаконе для микроволнового реактора емкостью 20 мл. Затем реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и осадок отделяли фильтрованием и промывали водой. Затем твердое вещество высушивали в вакууме при 55°C в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 5,71 ммоль, выход 61,8%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,99 мин, [M+H]⁺=473,1.

Стадия 2: 1,13-динитро-7,8,14,15,16,17,18,19-октагидро-6Н-добензо[b,j][1,12,4,9]диоксадиазациклопентадецин-3,11-дикарбоксами́д



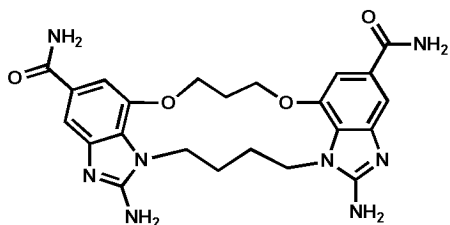
5,5'-(Пропан-1,3-диилбис(окси))бис(4-хлор-3-нитробензамид) (2700 мг, 5,71 ммоль), бутан-1,4-диамин (503 мг, 5,71 ммоль), DIPEA (2,491 мл, 14,26 ммоль) перемешивали в ДМСО (8 мл) во флаконе для микроволнового реактора емкостью 20 мл. Затем его нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали с получением целевого продукта в виде оранжевого твердого вещества. Затем твердое вещество высушивали в вакууме при 55°C в течение ночи с получением оранжевого твердого вещества (примерно 2,5 г, 5,12 ммоль, выход 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,20-8,16 (м, 2H), 8,05-7,95 (м, 4H), 7,62 (д, J=1,71 Гц, 2H), 4,32 (т, J=5,26 Гц, 4H), 3,56-3,42 (м, 4H), 2,47-2,38 (м, 2H), 1,65 (шир.с, 4H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,93 мин, [M+H]⁺=489,2.

Стадия 3: 1,13-диамино-7,8,14,15,16,17,18,19-октагидро-6Н-добензо [b,j][1,12,4,9]диоксадиазациклопентадецин-3,11-дикарбоксами́д



В круглодонной колбе емкостью 50 мл 1,13-динитро-7,8,14,15,16,17,18,19-октагидро-6H-добензо[b,j][1,12,4,9]диоксидазаациклопентадецин-3,11-дикарбоксамида (2,5 г, 5,12 ммоль) перемешивали в AcOH (14,7 мл, 256 ммоль). Затем порциями добавляли цинк (1,67 г, 25,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Вещество очищали с помощью ВЭЖХ (колонка Gilson[®], Gemini[®]: CH₃CN, градиент 0,1% NH₄OH/вода 2-20%) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,2 ммоль, выход 3,9%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,39 мин, [M+H]⁺=429,3.

Стадия 4: 1,15-диамино-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15a,19a-тетраазаациклопентадека[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']диинден-4,12-дикарбоксамида

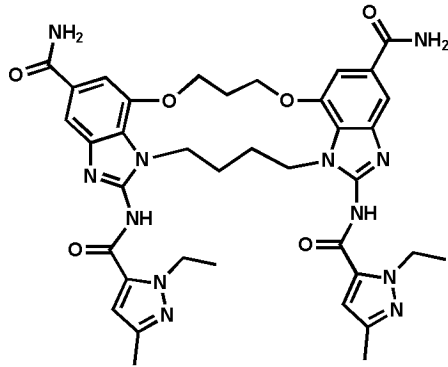


В реакционном флаконе емкостью 20 мл 1,13-динитро-7,8,14,15,16,17,18,19-октагидро-6H-добензо[b,j][1,12,4,9]диоксидазаациклопентадецин-3,11-дикарбоксамида (140 мг, 0,377 ммоль) перемешивали в MeOH (5 мл) и обрабатывали цианогенбромидом (69,2 мг, 0,653 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем к реакционной смеси добавляли воду (10 мл), твердое вещество выделяли фильтрованием и высушивали в вакууме в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,188 ммоль, выход 57,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,04 (д, J=2,01 Гц, 2H), 6,97 (д, J=1,76 Гц, 2H), 4,30 (с, 4H), 3,04 (шир. с, 4H), 2,46-2,33 (м, 2H), 1,45 (шир.с, 4H). ЖХ-МС (ЖХ-МС

метод D): время удерживания=0,47 мин, $[M+H]^+=479,3$.

Пример 9

Стадия 5: 1,15-бис(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[1,2,3-сd:11,10,9-с'd']диинден-4,12-дикарбоксамид

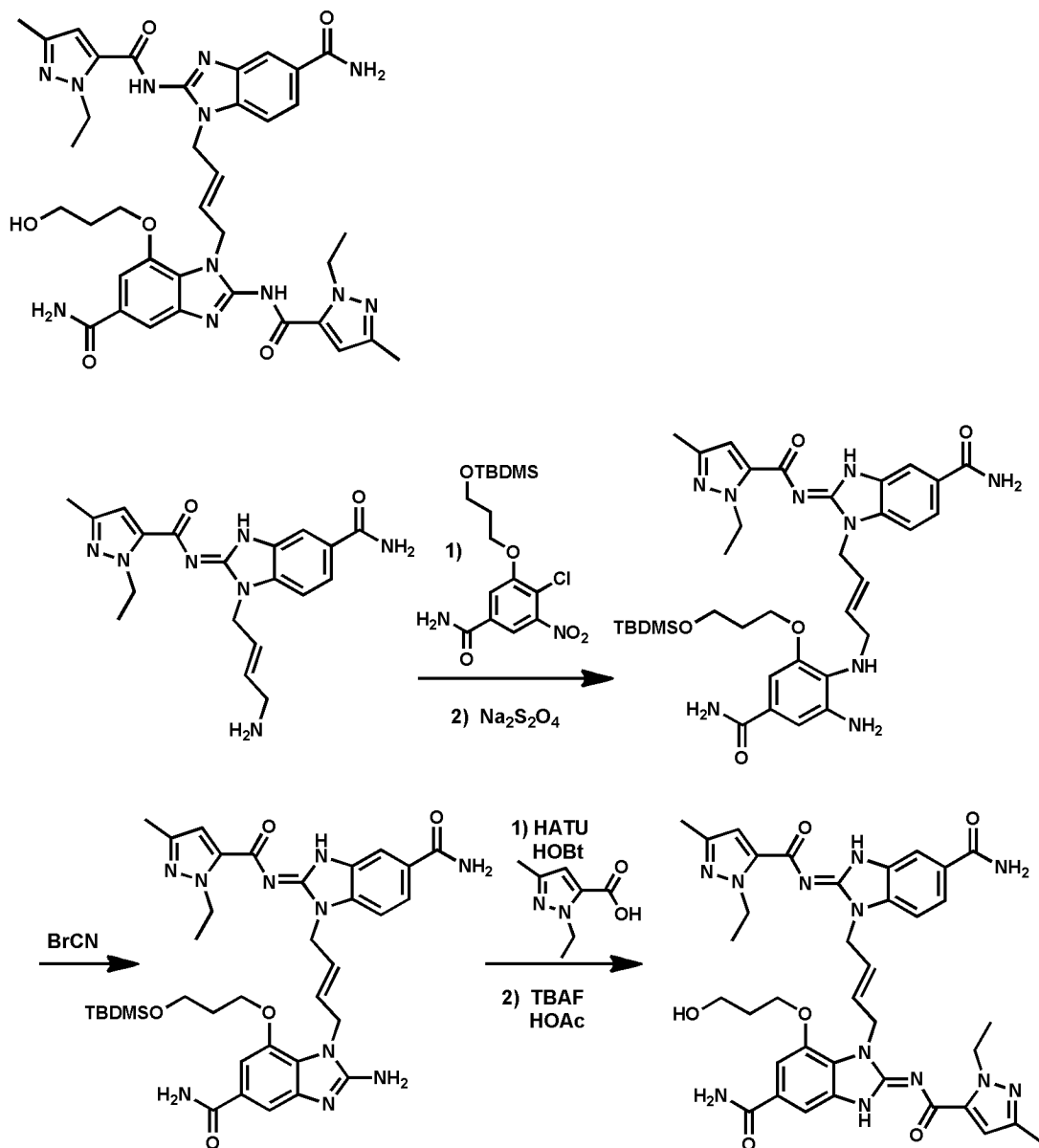


В реакционный флакон емкостью 20 мл добавляли 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (90 мг, 0,581 ммоль), гексафторфосфат 2-(3H-[1,2,3] триазоло[4,5-b] пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония (V) (221 мг, 0,581 ммоль), ДИРЕА (0,135 мл, 0,775 ммоль), ДМФА (5 мл) с последующим добавлением 1,15-диамино-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[1,2,3-сd:11,10,9-с'd']диинден-4,12-дикарбоксамид (90 мг, 0,194 ммоль). Реакционный флакон герметично закрывали и нагревали до 140°C в течение 30 мин. К раствору добавляли воду (20 мл) и полученное твердое вещество отделяли фильтрованием и высушивали на воздухе с получением коричневого твердого вещества. Затем неочищенный продукт растворяли в ДМСО (6 мл) и добавляли воду (20 мл). Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и высушивали в вакууме с получением 1,15-бис(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7H-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[1,2,3-сd:11,10,9-с'd']диинден-4,12-дикарбоксамид (50 мг, 0,063 ммоль, выход 32,7%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,84 (шир. с, 2H), 8,00 (шир.с, 2H), 7,67 (с, 2H), 7,46 (с, 2H) 7,37 (шир.с, 2H), 6,59 (с, 2H), 4,60 (д, $J=6,78$ Гц, 4H), 4,48 (д, $J=4,52$ Гц, 4H), 4,38 (шир.с, 4H), 2,55 (с, 6H), 2,12 (с,

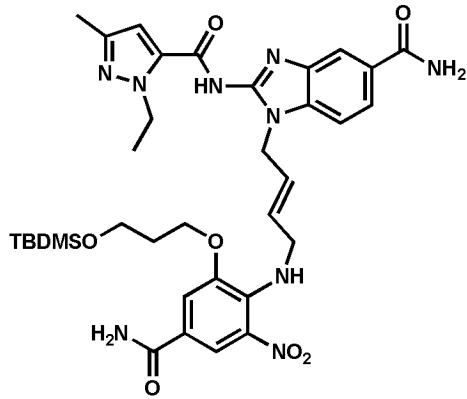
4H), 2,06 (д, J=6,02 Гц, 2H), 1,33 (т, J=7,03 Гц, 6H) ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,92 мин, [M+H]⁺=751,5.

Пример 10

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

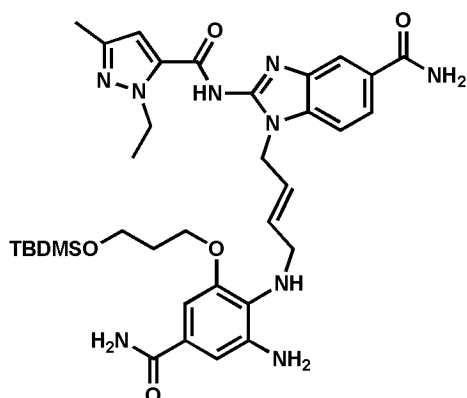


Стадия 1: (E)-1-(4-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



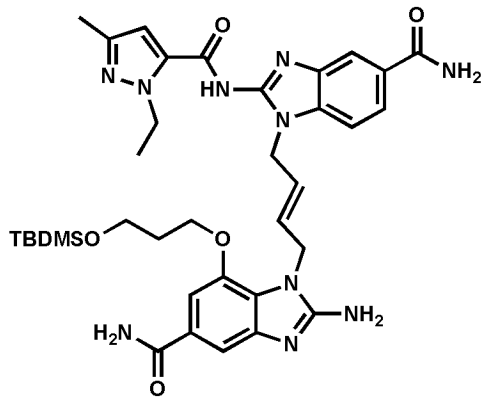
В пробирку для микроволнового реактора, содержащую (E)-1-(4-аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорид (517 мг, 1,24 ммоль, в ДМСО (10 мл), добавляли TEA (0,28 мл, 2,0 ммоль), затем K_2CO_3 (274 мг, 1,98 ммоль) и 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамид (385 мг, 0,990 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $75^\circ C$. Через 7 ч смесь концентрировали и остаток очищали на силикагеле, элюируя смесью 10-90% EtOAc, для удаления примесей, с последующим элюированием 0-10% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 0,273 ммоль, выход 28%) в виде оранжевого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), 1,6 (д, $J=8,11$ Гц, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,31-7,43 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,94-8,08 (м, 3H) (м, 3H), 6,62 (с, 1H), 5,74-5,81 (м, 2H), 4,80 (шир.с, 2H), 4,59 (д, $J=6,84$ Гц, 2H), 4,13 (шир. с, 2H), 4,01 (т, $J=6,08$ Гц, 2H), 3,63 (т, $J=5,96$ Гц, 2H), 2. 16 (с, 3H), 1,76-1,88 (м, 2H), 1,33 (т, $J=7,10$ Гц, 3H), 0,74-0,82 (м, 9H), -0,06 (с, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,23 мин, $[M+H]^+=734,6$

Стадия 2: (E)-1-(4-((2-амино-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



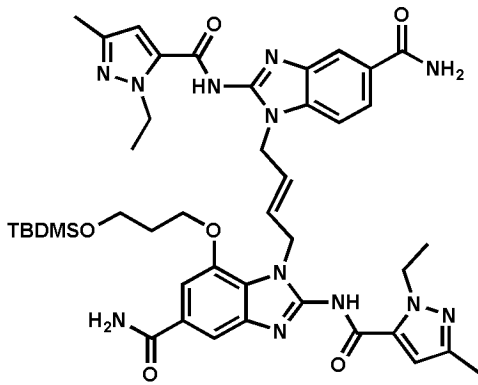
(E)-1-(4-((2-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоил-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (1 г, 1,363 ммоль) суспендировали в MeOH (20 мл) и добавляли гидроксид аммония (4,62 мл, 34,1 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем добавляли гидросульфит натрия (1,675 г, 8,18 ммоль) в воде (5 мл). Через 60 мин добавляли EtOAc (300 мл) и смесь экстрагировали водой (50 мл×3). Органическую фазу отделяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, 1,009 ммоль, выход 74,0%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,80 (шир.с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97 (шир.с, 1H), 7,75 (дд, J=8,49, 1,14 Гц, 1H), 7,63 (шир.с, 1H), 7,28-7,41 (м, 2H), 7,00 (шир.с, 1H), 6,84 (д, J=1,52 Гц, 1H), 6,74 (д, J=1,52 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,79-5,96 (м, 1H), 5,64-5,78 (м, 1H), 4,81 (д, J=4,82 Гц, 2H), 4,68 (шир.с, 2H), 4,61 (д, J=7,10 Гц, 2H), 3,92 (т, J=5,83 Гц, 2H), 3,84 (шир.с 1H), 3,63 (т, J=6,08 Гц, 2H), 3,57 (шир.с, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,70-1,82 (м, 2H), 1,34 (т, J=7,10 Гц, 3H), 0,68-0,83 (м, 9H), -0,06 (с, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод J): время удерживания=1,05 мин, [M+H]⁺=704,3.

Стадия 3: (E)-2-амино-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



К раствору (E)-1-(4-((2-амино-6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-карбамоилфенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (120 мг, 0,177 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли цианогенбромид (36 мг, 0,34 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали и добавляли EtOAc (10 мл). После перемешивания в течение 30 мин твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,165 ммоль, выход 97%) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали без последующей очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ ppm 8,00 (д, $J=1,27$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,36, 1,77$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=1,27$ Гц, 1H), 7,39-7,45 (м, 1H), 7,36 (д, $J=1,27$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,82-5,99 (м, 2H), 4,96-5,01 (м, 2H), 4,56-4,65 (м, 2H), 4,12 (т, $J=6,21$ Гц, 2H), 3,62-3,75 (м, 2H), 2,18-2,29 (м, 3H), 1,79 (т, $J=6,21$ Гц, 2H), 1,24-1,54 (м, 5H), 0,84-0,98 (м, 9H), -0,01-0,11 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,97 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=729,5$.

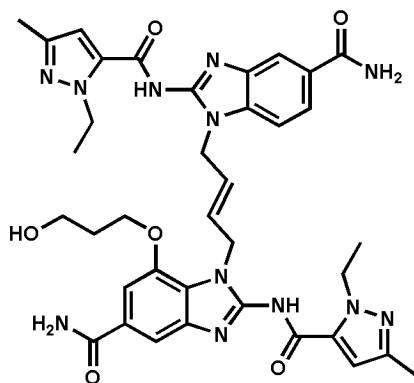
Стадия 4: (E)-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



К раствору 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (33 мг, 0,21 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (75 мг, 0,20 ммоль) и HOBT (12,6 мг, 0,082 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли триэтиламин (0,09 мл, 0,66 ммоль) с последующим добавлением (E)-2-амино-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (120 мг, 0,165 ммоль) и реакцию продолжали при комнатной температуре. Через 3 суток твердое вещество осаждали из реакционной смеси добавлением по каплям воды. Твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали водой. Затем твердое вещество очищали на силикагеле (колонка Gold NP 12 г), элюируя 0-20% MeOH в DCM. Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 0,034 ммоль, выход 20%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ТГФ- d_4) δ ppm 12,53 (шир.с, 2H), 8,00 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=1,01$ Гц, 1H) (дд, $J=8,36, 1,52$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=6,84$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=8,36$ Гц, 1H), 6,83 (шир.с, 2H), 6,66 (д, $J=2,28$ Гц, 2H), 6,06 (дт, $J=15,46, 5,58$ Гц, 1H), 5,87 (дт, $J=15,46, 5,83$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J=5,32$ Гц, 2H), 4,89 (д, $J=5,58$ Гц, 2H), 4,59-4,72 (м, 4H), 3,97 (т, $J=6,21$ (M, 2H), 1,40 (тд, $J=7,03, 1,14$ Гц, 6H), 0,82-0,94 (м, 9H), -0,03-0,09 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,21 мин, $[\text{M}/2+\text{H}]^+=433,6$.

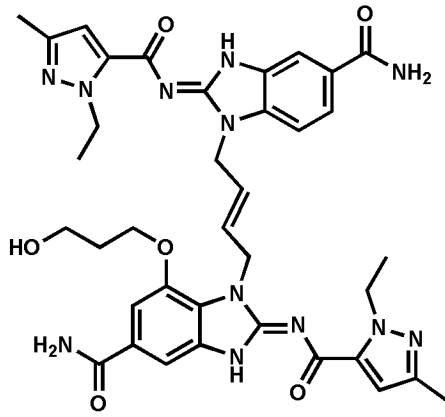
Стадия 5: (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-

гидроксипропокси) -1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид

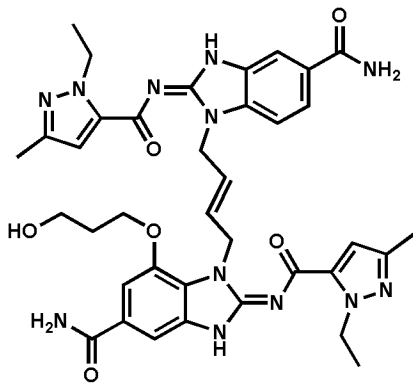


К раствору (Е)-7-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид (25 мг, 0,029 ммоль) и 1 М ТВАФ в ТГФ (0,058 мл, 0,058 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (3,3 мкл, 0,058 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь концентрировали, растирали с диэтиловым эфиром и EtOAc и очищали на силикагеле (колонка Gold 12 г), элюируя 0-25% метанола в DCM. Целевые фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 9 мкмоль, выход 32%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ТГФ- d_4) δ ppm 12,51 (шир. с, 2H), 8,01 (д, $J=1,01$ Гц, 2H), 7,55-7,65 (м, 3H), 7,33 (д, $J=1,01$ Гц, 2H), 7,14-7,20 (м, 2H), 6,00-6,15 (м, 2H), 5,82-5,96 (м, 2H), 5,05-5,13 (м, 4H), 4,04 (т, $J=6,59$ Гц, 4H), 3,78-3,90 (м, 5H), 2,19 (д, $J=2,03$ Гц, 6H), 1,87-2,00 (м, 2H), 1,36-1,44 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,79 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=751,4$.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (Е)-1-((Е)-4-((Е)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имин)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид

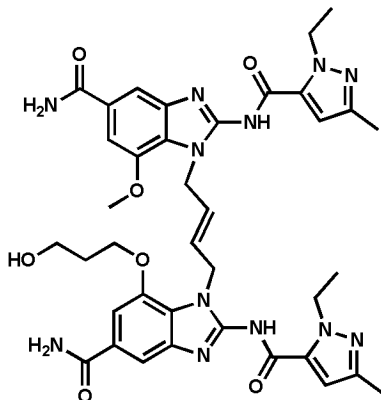


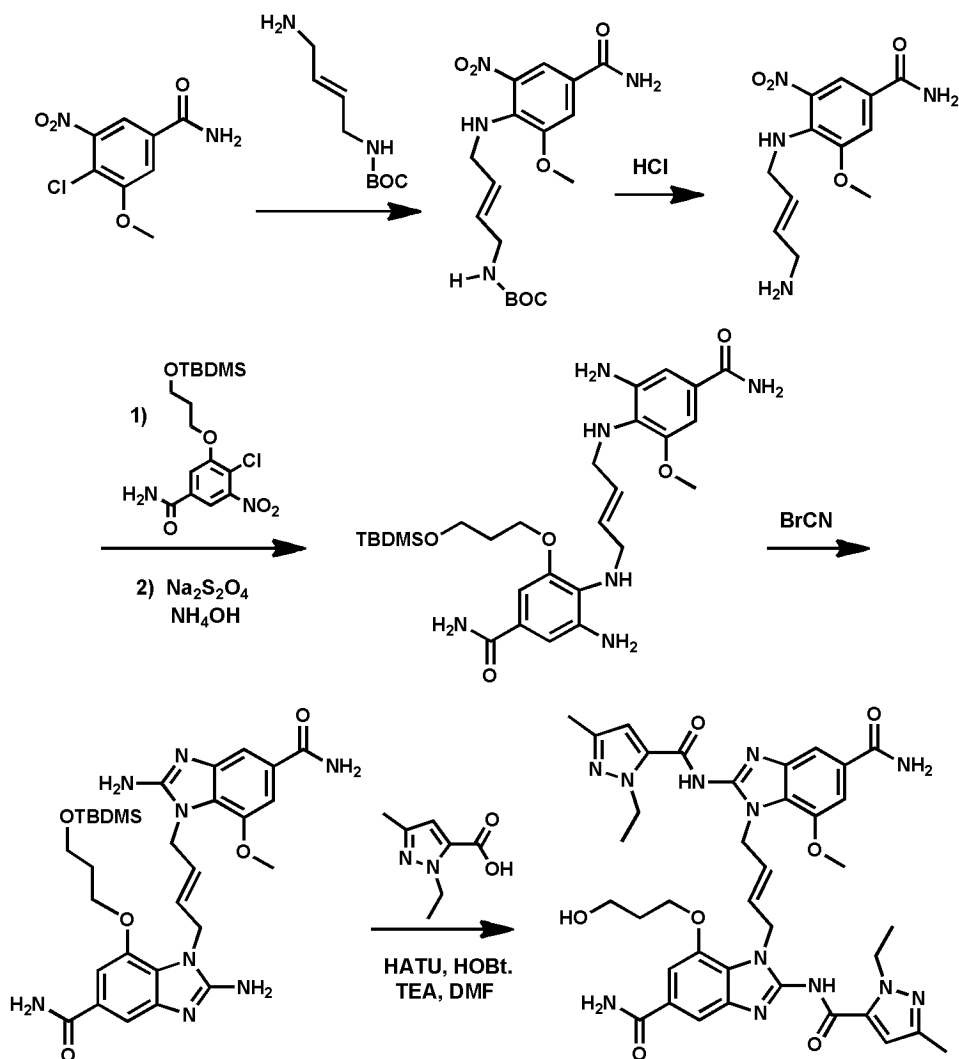
или (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



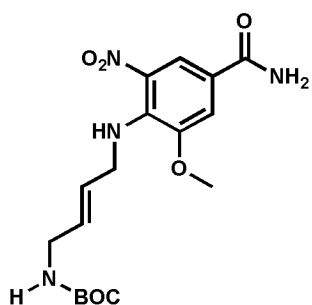
Пример 11

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид





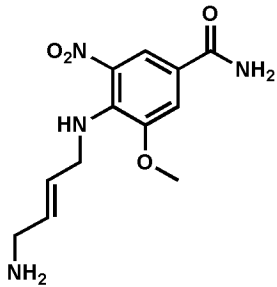
Стадия 1: (E)-трет-бутил (4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамат



К суспензии 4-хлор-3-метокси-5-нитробензамида (1,50 г, 6,50 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли (E)-трет-бутил (4-аминобут-2-ен-1-ил)карбамат (1,454 г, 7,81 ммоль) и DIEA (3,4 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи и давали ей охладиться до комнатной температуры. Полученное оранжевое твердое вещество собирали

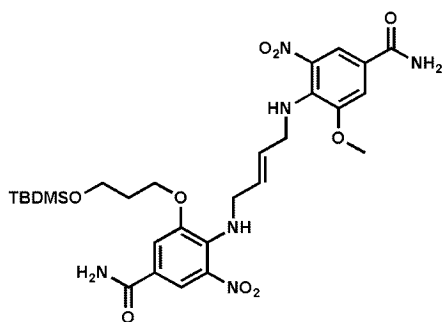
фильтрованием и промывали EtOH с получением указанного в заголовке соединения (2,10 г, 5,52 ммоль, выход 85%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,19 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 8,03 (шир.с, 1H), 7,76 (т, $J=6,08$ Гц, 1H) $J=1,52$ Гц, 1H), 7,34 (шир. с, 1H), 6,95 (т, $J=5,45$ Гц, 1H), 5,53 (шир.с, 2H), 4,09 (шир.с, 2H) 3,88 (с, 3H), 3,48 (шир. с, 2H), 1,35 (с, 9H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,89 мин, $[\text{M}-\text{t}-\text{Bu}+\text{H}]^+=325,1$.

Стадия 2: (E)-4-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамид гидрохлорид



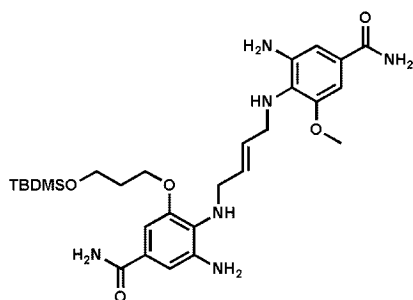
К суспензии трет-бутил (E)-4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамата (20 г, 47,3 ммоль) в метаноле (50 мл) медленно добавляли 4 М HCl в диоксане (100 мл, 400 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали 3 раза Et₂O (100 мл×3) и высушивали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (13,90 г, 43,9 ммоль, выход 93%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,22 (д, $J=2,03$ Гц, 1H), 7,76-8,16 (шир.с, 5H), 7,60 (д, $J=2,03$ Гц, 1H), 7,37 (шир. с, 1H), 5,87 (дт, $J=15,52$, 5,80 Гц, 1H), 5,62 (дт, $J=15,65$, 6,37 Гц, 1H), 4,18 (д, $J=5,32$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,40 (т, $J=5,70$ Гц, 2H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод K): время удерживания=0,41 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=281,1$.

Стадия 3: (E)-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-((4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитробензамид)



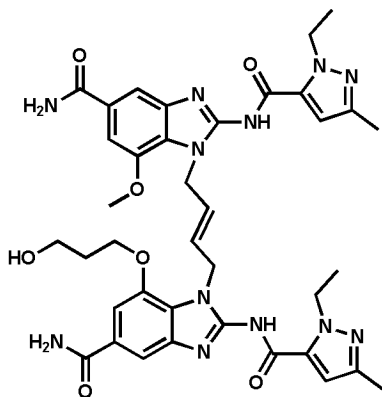
К суспензии (E)-4-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамида гидрохлорида (9,77 г, 30,9 ммоль) в 1-бутаноле (90 мл) добавляли бикарбонат натрия (5,18 г, 61,7 ммоль) и DIEA (22,45 мл, 129 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-хлор-5-нитробензамид (10 г, 25,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Раствору давали охладиться до комнатной температуры и полученный темно-оранжевое твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали EtOH (15 мл). Затем неочищенное вещество перемешивали в воде (100 мкл) в течение 10 мин, фильтровали и снова промывали водой (100 мл), EtOAc (50 мл) и EtOH (20 мл). Вещество высушивали в вакуумной печи с получением указанного в заголовке соединения (10 г, 14,54 ммоль, выход 56,5%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,16 (т, $J=1,77$ Гц, 2H), 8,04 (шир. с, 2H), 7,72 (д, $J=5,83$ Гц, 2H) (с, 2H), 7,35 (шир. с, 2H), 5,53-5,68 (м, 2H), 3,99-4,16 (м, 6H), 3,74 (т, $J=6,08$ Гц, 2H), 3,43 (шир. с, 3H), 1,92 (т, $J=6,08$ Гц, 2H), 0,74-0,88 (м, 9H), 0,00 (с, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=1,32 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=633,4$.

Стадия 4: (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)бензамид



К раствору (E)-3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-4-((4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитробензамида (5 г, 7,90 ммоль) в метаноле (120 мл) при 0°C добавляли гидросульфит натрия (16,19 г, 79 ммоль) в воде (50 мл) и гидроксид аммония (25,6 мл, 198 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться при комнатной температуре. Через 10 мин при комнатной температуре смесь экстрагировали EtOAc (100 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (колонка Isco), элюируя смесью гексан:(EtOH:EtOAc 3:1) с добавлением 2% NH₄OH (градиент 0-100%) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 3,34 ммоль, выход 42,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,63 (шир. с, 2H), 6,99 (д, J=5,58 Гц, 2H), 6,72-6,91 (м, 6H), 5,62-5,73 м, 2H), 4,66 (д, J=8,36 Гц, 4H), 4,00 (т, J=5,96 Гц, 2H), 3,69-3,84 (м, 4H), 3,40-3,49 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 1,90 (т, J=6,08 Гц, 2H), 0,79-0,91 (м, 9H), 0,03-0,07 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,46 мин, [M+H]⁺=573,3.

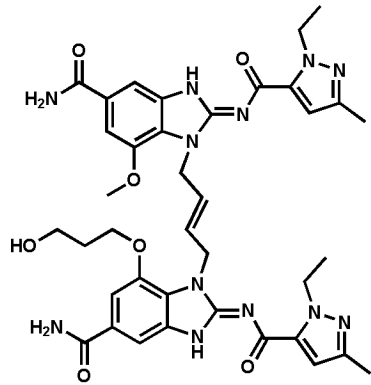
Стадия 5: (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



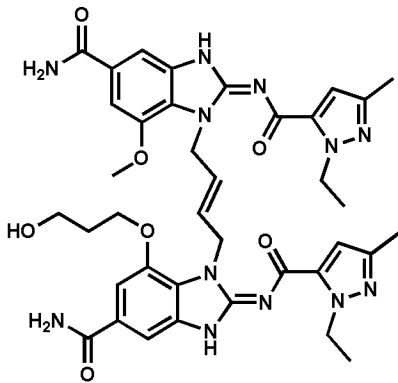
К раствору (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)бензамида (1,02 г, 1,78 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли цианогенбромид (943 мг, 8,90 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин выпадало в осадок светло-желтое твердое вещество, которое

собирали фильтрованием, промывали EtOAc и определяли с помощью ЖХ-МС в виде смеси, содержащей примерно 2/3 TBDMS-защищенного соединения (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида и примерно 1/3 спиртового (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида со снятой защитой. Данную смесь (примерно 900 мл) добавляли после TEA (1,07 мл, 7,7 ммоль) к раствору 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (0,89 г, 5,78 ммоль), NATU (2,2 г, 5,78 ммоль) и HOBT (443 мг, 2,89 ммоль) в DMFA (10 мл), смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Через 20 ч добавляли 5 Н водный раствор NaOH (3 мл). Через 30 мин при комнатной температуре добавляли воду (30 мл) и полученный белый осадок собирали фильтрованием и очищали на силикагеле (колонка Isco 40 г), элюируя 0-30% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (545 мг, 0,664 ммоль, выход 38% для 2 стадий). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,83 (шир. с, 2H), 7,99 (шир.с, 2H), 7,64 (д, J=3,04 Гц, 2H), 7,28-7,42 (м, 4H), 6,52 (с, 2H), 5,84 (шир.с, 2H), 4,91 (шир.с, 4H), 4,53 (д, J=6,34 Гц, 4H) 4,06 (т, J=6,34 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,45 (т, J=5,96 Гц, 2H), 2,10 (д, J=2,53 Гц, 6H), J=6,08 Гц, 2H), 1,27 (тд, J=7,03, 1,90 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,85 мин, [M/2+H]⁺=391,3833.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида

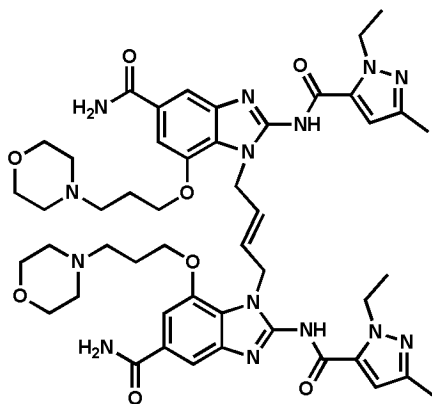


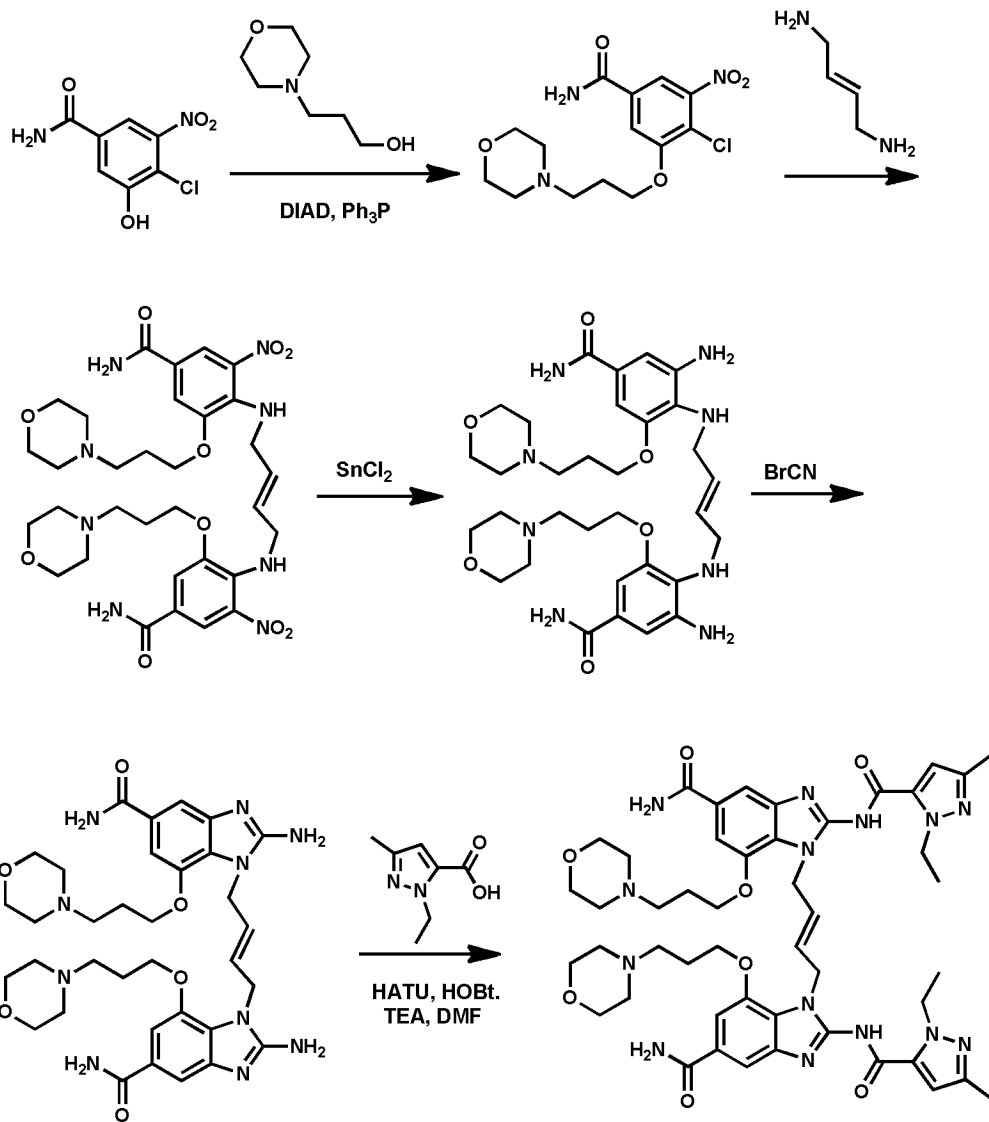
или (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидроксипропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имин)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



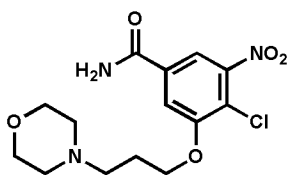
Пример 12

(E)-1,1'-((Бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)





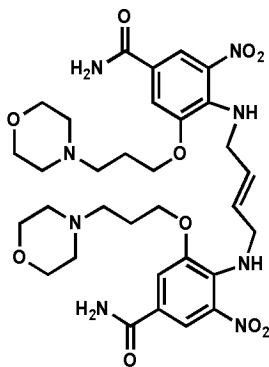
Стадия 1: 4-хлор-3-(3-морфолинопропокси)-5-нитробензамид



К суспензии 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензамида (1,00 г, 4,62 ммоль), 3-морфолинопропан-1-ола (1,00 г, 6,89 ммоль) и трифенилфосфина (1,82 г, 6,93 ммоль) в DCM (46 мл) добавляли ДИАД (1,35 мл, 6,93 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч добавляли дополнительное количество трифенилфосфина (480 мг, 1,83 ммоль) и еще через 30 мин добавляли DIEA (0,40 мл, 2,1 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором хлорида аммония и DCM. Органический слой высушивали и очищали на силикагеле (колонка ISCO-Rf 4 г),

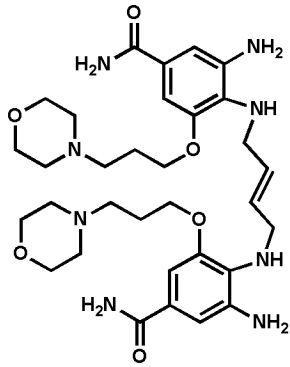
элюируя 0-100% (3:1 EtOAc:EtOH) в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, 1,83 ммоль, выход 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,30 (с, 1H), 8,05 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,28 (т, $J=6,21$ Гц, 2H), 3,57 (т, $J=4,56$ Гц, 4H), 2,41-2,47 (м, 2H), 2,37 (шир.с, 4H), 1,97 (дд, $J=13,94$, 7,35 Гц, 2H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,51 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=344,1$.

Стадия 2: (E)-4,4'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(азандиил))бис(3-(3-морфолинопропокси)-5-нитробензамид)



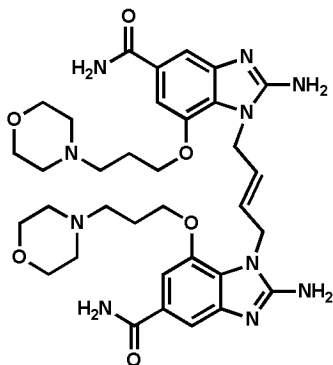
К суспензии (E)-бут-2-ен-1,4-диамина дигидрохлорида (171 мг, 1,07 ммоль) и 4-хлор-3-(3-морфолинопропокси)-5-нитробензамида (630 мг, 1,65 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли DIEA (1,0 мл, 5,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в нагревательном блоке и через 47 ч добавляли дополнительное количество (E)-бут-2-ен-1,4-диамина дигидрохлорида (30 мг, 0,19 ммоль). Нагревание продолжали при 120°C в течение примерно 3 суток, затем реакцию смесь сухой нагрузжали и очищали на силикагеле (колонка ISCO-Rf 120 г), элюируя 0-40% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 0,186 ммоль, выход 11%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,18 (д, $J=1,77$ Гц, 2H), 8,04 (шир.с, 2H), 7,76-7,85 (м, 2H) $J=1,52$ Гц, 2H), 7,35 (шир.с, 2H), 5,63 (шир.с, 2H), 4,13 (шир.с, 4H), 4,01 (т, $J=6,34$ Гц, 4H), 3,55 (т, $J=4,56$ Гц, 8H), 2,27-2,42 (м, 12H), 1,86 (т, $J=6,72$ Гц, 4H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,53 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=701,4623$.

Стадия 3: (E)-4,4'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(азандиил))бис(3-амино-5-(3-морфолинопропокси)бензамид) дигидрохлорид



К хлориду олова (II) (40,6 мг, 0,244 ммоль) в концентрированном водном растворе HCl (892 мкл, 10,7 ммоль) добавляли (E)-4,4'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(азандиил))бис(3-(3-морфолинопропокси)-5-нитробензамид) (15 мг, 0,021 ммоль). Через 20 мин реакционной смеси давали охладиться в холодильнике и через 15 мин полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 0,017 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 11,07 (шир.с, 2H), 7,99 (шир.с, 2H), 7,41 (шир.с, 2H), 7,05 (с, 2 H), 6,91 (шир. с, 2H), 5,94 (шир. с, 2H), 3,97-4,08 (м, 8H), 3,78-3,88 (м, 8H), 3,48 (д, $J=12,17$ Гц, 4H), 3,35-3,34 (м, 4H), 3,05-3,19 (м, 4H), 2,21 (шир.с, 4H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,34 мин, $[\text{M}/2+\text{H}]^+=321,3990$.

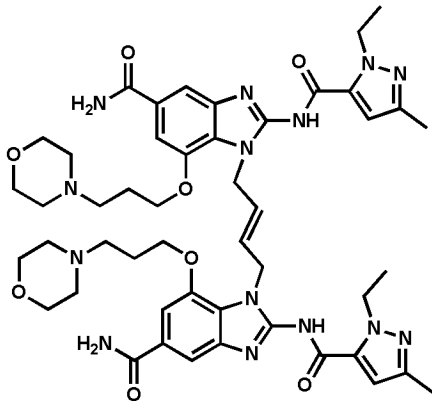
Стадия 4: (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-амино-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дигидробромид



К раствору (E)-4,4'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(азандиил))бис(3-амино-5-(3-морфолинопропокси)бензамида) дигидрохлорида (102 мг, 0,143 ммоль) в воде (1,4 мл) добавляли цианогенбромид (136 мг, 1,29 ммоль). Через 2 суток при комнатной температуре реакционную

смесь добавляли по каплям к ацетонитрилу (примерно 100 мл) и полученное белое твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, 0,09 ммоль, выход 62%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 13,21 (шир. с, 2H), 11,16 (шир.с, 2H), 8,88 (шир. с, 2H), 8,13 (шир. с, 2H), 7,55 (с, 2H), 7,50 (шир. С, 2H), 7,42 (с, 2H), 5,71 (шир. с, 2H), 4,91 (шир.с, 4H), 4,13 (шир. с, 4H), 3,97 (шир.с, 4H), 3,82 (шир.с, 4H), 3,29-3,40 (м, 4H), 3,17 (шир.с, 4 H), 2,99-3,09 (м, 4H) 2,08 (шир.с, 4H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,28 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=691,6058$.

Стадия 5: (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d] имидазол-5-карбоксамид)

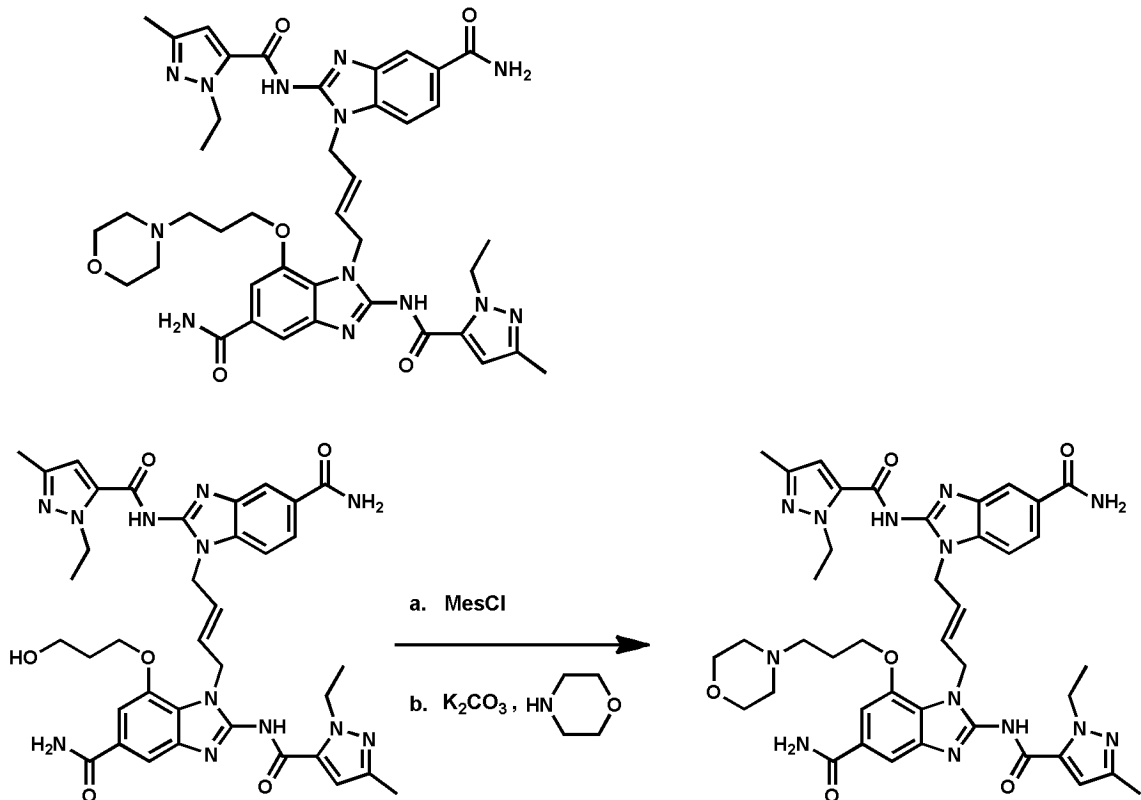


К раствору 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (133 мг, 0,862 ммоль), НАТУ (328 мг, 0,862 ммоль) и НОВт (66,0 мг, 0,431 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMFA) (1150 мкл) добавляли суспензию (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-амино-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дигидробромида (209 мг, 0,245 ммоль) и ТЕА (240 мкл, 1,724 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMFA) (4598 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха в потоке азота. Полученный остаток растворяли в метаноле и сухим нагружали на силикагель для очистки на колонке ISCO-Rf 40 г, 0-50% метанола, DCM. Целевые фракции концентрировали досуха с получением (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-

карбоксамидо) (112 мг, 0,115 ммоль, выход 47%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,84 (шир.с, 2H), 7,98 (шир.с, 2H), 7,66 (д, $J=1,01$ Гц, 2H), 7,36, с., 2H), 7,25 (с, 2H), 6,58 (с, 2H), 5,82 (шир.с, 2H), 4,92 (шир.с, 4H), 4,57 (кв, $J=7,10$ Гц, 4H), 3,85 (т, $J=5,96$ Гц, 4H), 3,45 (т, $J=4,18$ Гц, 8H), 2,09-2,24 (м, 18H), 1,54 (т, $J=6,72$ Гц, 4H), 1,32 (т, $J=7,10$ Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,65 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=963,938$.

Пример 13

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

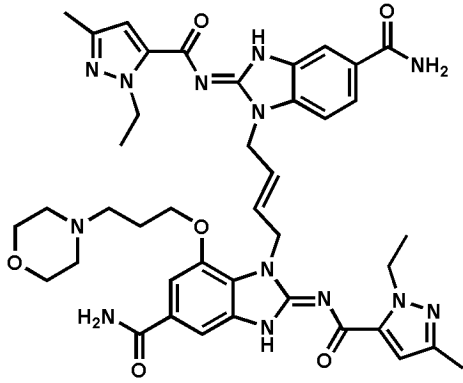


Стадия 1: к (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду (17 мг, 0,023 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли триэтиламин (9,5 мкл, 0,068 ммоль). Через 10 мин при комнатной температуре добавляли метансульфонилхлорид (2,1 мкл, 0,027 ммоль). Через 2 ч

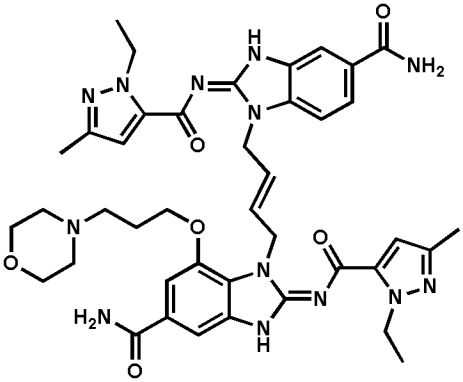
результаты ЖХ-МС показали присутствие (E)-3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропилметансульфоната и реакционную смесь использовали непосредственно в следующей реакции. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,80 мин, [M+H]⁺=751,6010.

Стадия 2: к раствору (E)-3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропилметансульфоната (18 мг, 0,022 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли морфолин (9,5 мкл, 0,11 ммоль) и K₂CO₃ (9,0 мг, 0,065 ммоль). Через 5 ч при комнатной температуре, реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток очищали на силикагеле, элюируя 0-20% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 9 мкмоль, выход 39%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 7,99 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,36, 1,52 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,62 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,27 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,92-6,05, 1H), 5,73-5,88 (м, 1H), 4,51-4,71 (м, 4H), 4,00 (т, J=6,21 Гц, 2H), 3,56-3,67 (м, 8H) 2,46 (м, 6H), 2,22 (д, J=10,39 Гц, 6H), 1,83 (дт, J=14,19, 6,84 Гц, 2H), 1,26-1,44 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,73 мин, [M/2+H]⁺=410,9876.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имин)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

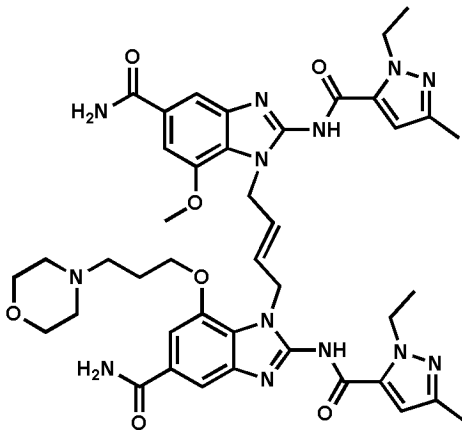


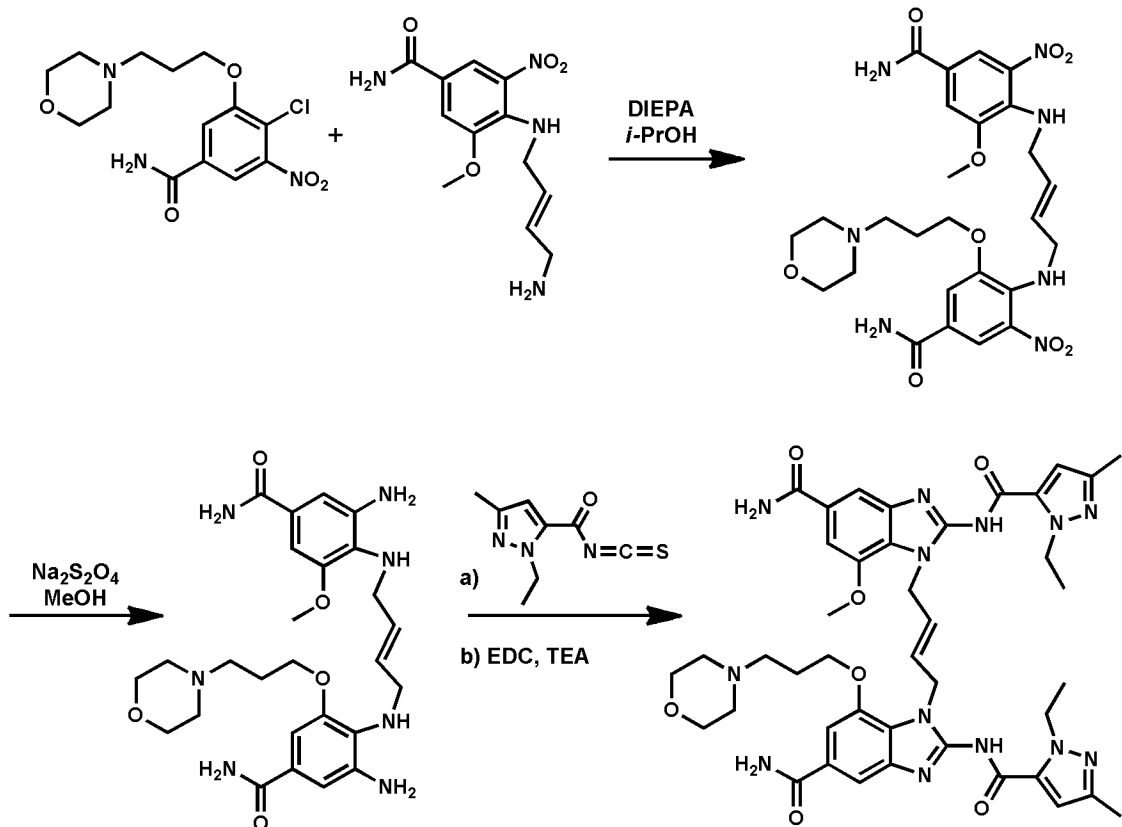
или (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



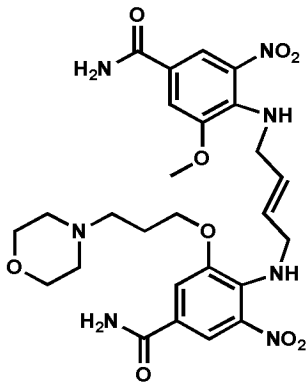
Пример 14

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-гидрохлорид





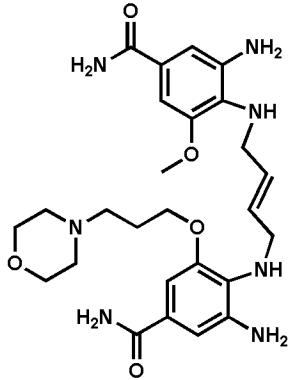
Стадия 1: (E)-4-((4-((4-карбамоил-2-(3-морфолинопропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамид



(E)-4-((4-Аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамид гидрохлорид (1,7 г, 5,37 ммоль), 4-хлор-3-(3-морфолинопропокси)-5-нитробензамид (1,655 г, 4,81 ммоль), *i*-PrOH (15 мл) и DIEPA (2,94 мл, 16,85 ммоль) разделяли на два флакона емкостью 24 мл, затем флаконы закрывали и нагревали до 120°C в течение 42 ч. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали *i*-PrOH (2 × 3 мл) с получением (E)-4-((4-((4-карбамоил-2-(3-морфолинопропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамида (1,95 г, 2,79 ммоль, выход 51,9%) в

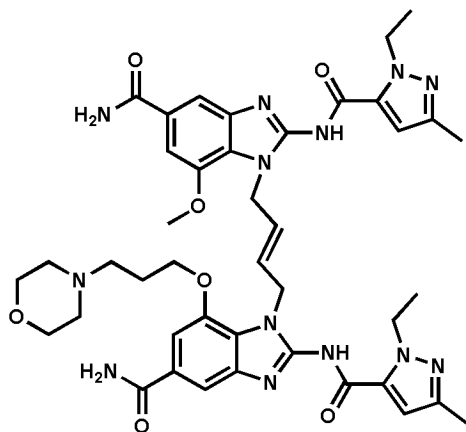
виде кирпично-красного твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,60 мин, $[M+H]^+=588,2$.

Стадия 2: (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-(3-морфолинопропокси)фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-метоксибензамид



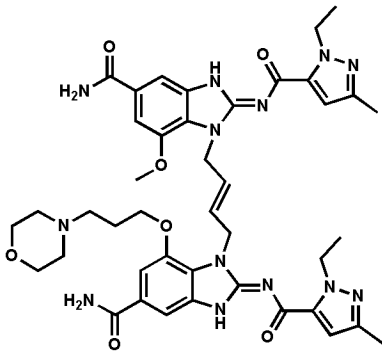
К (E)-4-((4-карбамоил-2-(3-морфолинопропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамида (4,6 г, 6,65 ммоль) в MeOH (83,0 мл) добавляли при комнатной температуре гидросульфит натрия (19,08 г, 93,0 ммоль) в воде (70 мл). Через 15 мин добавляли твердый бикарбонат натрия (24 г). Через 10 мин реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали MeOH (4 x 20 мл). Объединенные фильтраты концентрировали на целите и очищали сухой загрузкой на силикагель (колонка Gold 80 г), элюируя 2-40% (10:1 MeOH:водный раствор NH₄OH) в DCM с получением указанного в заголовке соединения (1,81 г, 3,26 ммоль, выход 49%) в виде темно-желтой пленки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,64 (шир. с, 2H), 6,99 (шир.с, 2H), 6,85 (дд, J=5,07, 1,77 Гц, 2H) (дд, J=4,31, 1,77 Гц, 2H), 5,63-5,72 (м, 2H), 4,66 (д, J=8,11 Гц, 4H), 3,96 (т, J=6,21 Гц, 2H) 3,74 (с, 3H), 3,51-3,60 (м, 6H), 3,17 (шир.с, 4H), 2,43 (т, J=7,10 Гц, 2H), 2,35 (шир.с, 4H), 1,87 (т, J=6,72 Гц, 2H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,37 мин, $[M+H]^+=528,4$.

Стадия 3: (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-гидрохлорид

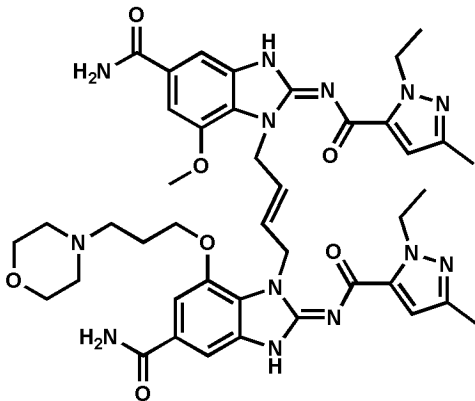


К (Е)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-(3-морфолинопропокси)фенил)амино)-бут-2-ен-1-ил)амино)-5-метоксибензамиду (368 мг, 0,697 ммоль) в ДМФА (6,97 мл) при 0°C добавляли 0,4 М раствор 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонилзотиоцианата в диоксане (2,0 мл, 0,80 ммоль). Примерно через 10 мин добавляли еще одну порцию 0,4 М раствора 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонилзотиоцианата в диоксане (0,5 мл, 0,20 ммоль) с последующим добавлением через 15 мин конечной порции (0,5 мл, 0,20 ммоль). Через 35 мин общего времени реакции добавляли EDC (334 мг, 1,74 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0,486 мл, 3,49 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи (примерно 14 ч). Реакцию гасили смесью 3:1 вода:насыщенный водный раствор NH_4Cl (40 мл) и реакционную смесь экстрагировали смесью хлороформ:этанол (2 × 40 мл) 3:1. Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл), высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали на силикагеле (колонка Gold 40 г), элюируя смесью 2-40% (10:1 MeOH :водный раствор NH_4OH) в DCM, с получением чистого вещества в виде свободного основания. Данный продукт растворяли в MeOH и обрабатывали 4 М HCl в диоксане (0,35 мл, 1,40 ммоль), затем концентрировали. Остаток растворяли в смеси MeCN -вода и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (403,6 мг, 0,421 ммоль, выход 60%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 7,70 (дд, $J=2,66, 1,14$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=1,27$ Гц, 2H), 6,72 (д, $J=3,04$ Гц, 2H), 5,79-6,12 (м, 2H), 5,19 (дд, $J=11,03,$

5,45 Гц, 4Н), 4,61-4,81 (м, 4Н), 4,00-4,25 (м, 4Н), 3,79-3,96 (м, 5Н), 3,45 (д, J=12,42 Гц, 2Н), 3,28-3,36 (м, 2Н), 3,14 (тд, J=12,23, 3,68 Гц, 2Н), 2,28 (с, 6 Н), 2,07-2,25 (м, 2Н), 1,46 (тд, J=7,10, 3,80 Гц, 6Н); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,68 мин, [M+H]⁺=850,6. Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (E)-1-((E)-4-((R)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-гидрохлорида



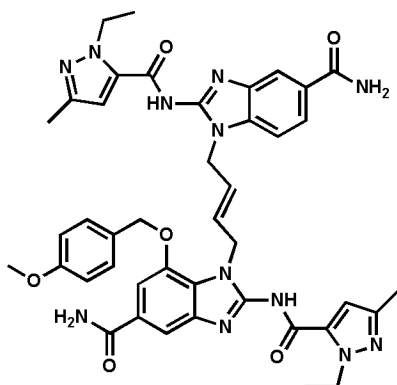
или (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-гидрохлорида

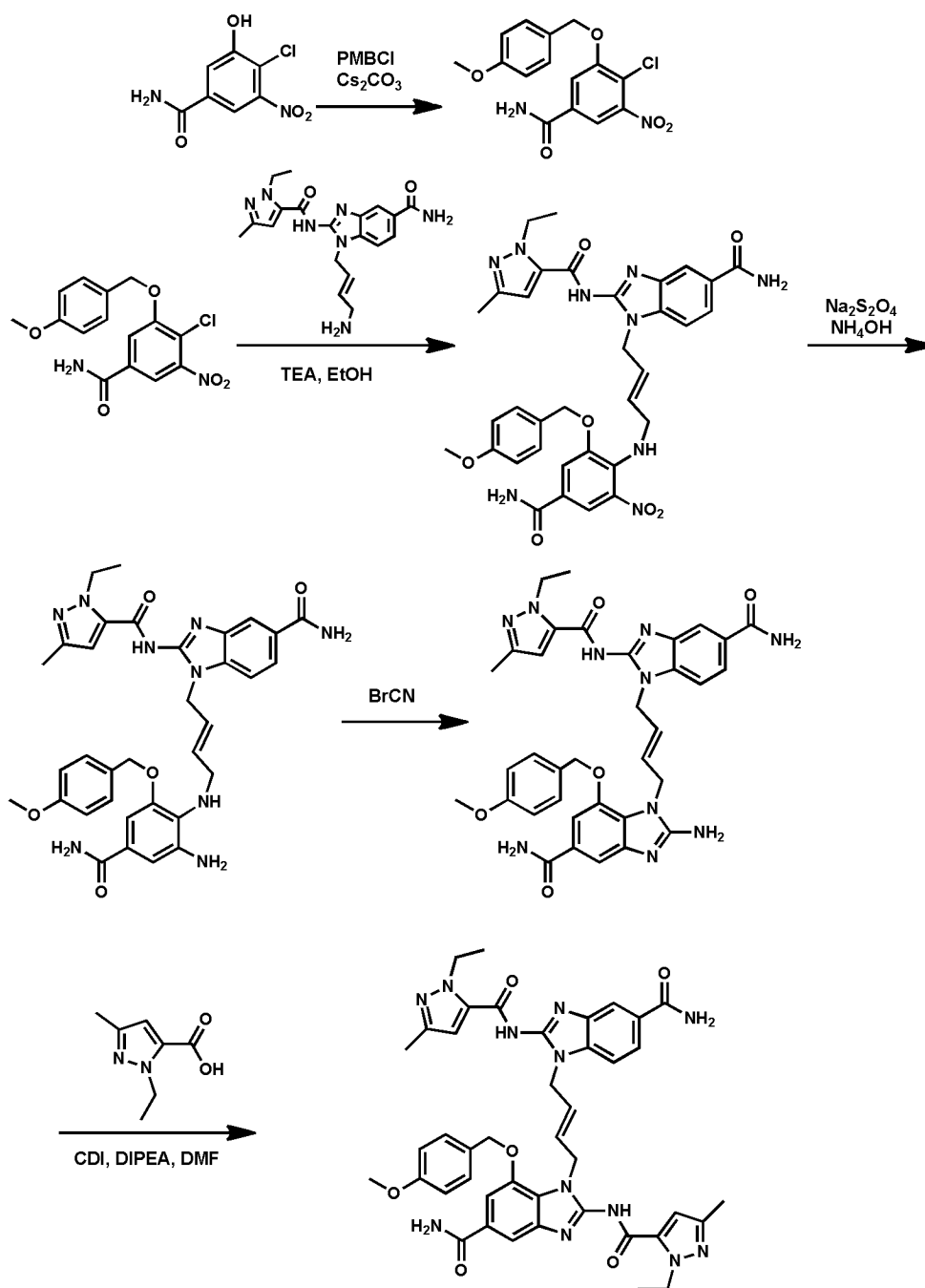


Пример 15

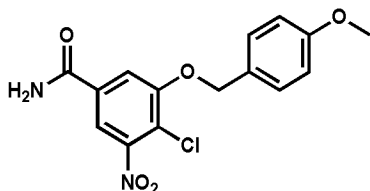
(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-

карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(4-метоксибензил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид





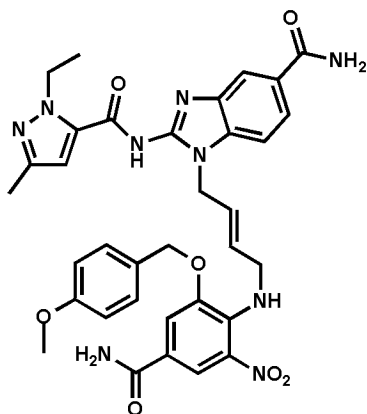
Стадия 1: 4-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)-5-нитробензамид



4-Хлор-3-гидрокси-5-нитробензамид (942 мг, 4,35 ммоль) растворяли в ДМФА (7 мл), добавляли Cs_2CO_3 (1,559 г, 4,78 ммоль) с последующим добавлением 4-метоксибензилхлорида (0,622 мл, 4,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. При энергичном перемешивании добавляли по

каплям воду (15 мл) и полученное твердое вещество перемешивали в течение 5 мин, собирали фильтрованием и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (1,26 г, 3,74 ммоль, выход 82%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,80 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,6$ Гц, 2H) д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,13 (шир. с, 1H), 5,82 (шир.с, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,87 (с, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,03, $[\text{M}+\text{H}]^+=337,1$.

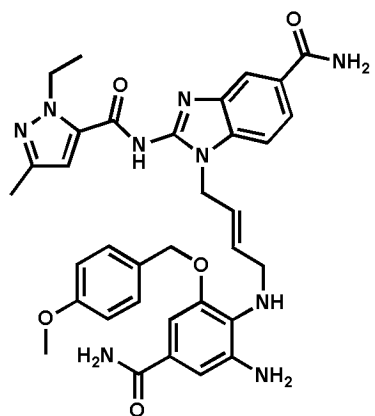
Стадия 2: (E)-1-(4-((4-карбамоил-2-((4-метоксибензил)окси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



К смеси (E)-1-(4-аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (1,543 г, 3,69 ммоль, промежуточное соединение 6) и ТЕА (1,871 мл, 13,42 ммоль), перемешиваемой в EtOH (7 мл) в течение 5 мин, добавляли 4-хлор-3-((4-метоксибензил)окси)-5-нитробензамид (1,13 г, 3,36 ммоль) и смесь нагревали в герметично закрытом флаконе для микроволнового реактора при 120°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли DCM (50 мл) и водой (50 мл) и появлялся темный остаток. Слои разделяли, и остаток объединяли с органическими фазами и концентрировали. К неочищенной смеси добавляли 10% MeOH в DCM и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали DCM. К концентрированному фильтрату снова добавляли 10% MeOH в DCM и образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием и промывали DCM. Обе партии твердого вещества объединяли с получением указанного в заголовке соединения (559

мг, 0,82 ммоль, выход 22%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,86 (шир. с, 1H), 8,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93-8,05 (м, 3H), 7,86 (т, J (д, $J=8,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,62 (с, 1H) (м, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,75 Гц, 2H), 4,58 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,05 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,31 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,98, $[\text{M}+\text{H}]^+=682,5$.

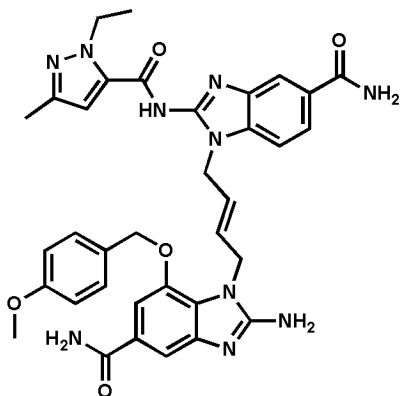
Стадия 3: (E)-1-(4-((2-амино-4-карбамоил-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



К (E)-1-(4-((4-карбамоил-2-((4-метоксибензил)окси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду (557 мг, 0,817 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли гидроксид аммония (1,136 мл, 8,17 ммоль) с последующим добавлением по каплям гидросульфита натрия (837 мг, 4,09 ммоль) в воде (5 мл). Через 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водный экстракт экстрагировали EtOAc, объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором NH_4Cl и насыщенным раствором соли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (335 мг, 0,51 ммоль, выход 57%) в виде оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,85 (шир.с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,75 (дд, $J=8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,66 (1H), 7,36 (шир.с, 2H), 7,25-7,31 (м, 4H), 7,03 (шир.с, 1H), 6,83-6,91 (м, 4H), 6,64 (с, 1H) (м, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,78 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,69 (шир.с, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,59 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,91 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,56

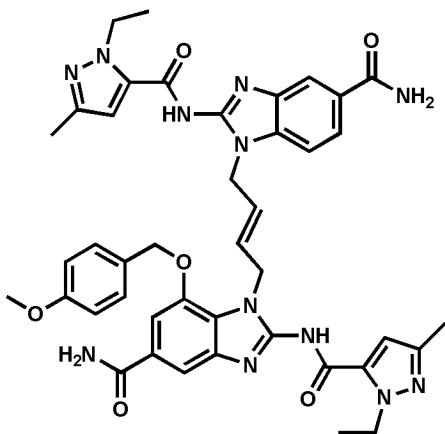
(шир.м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,76, [M+H]⁺=652,5.

Стадия 4: (E)-2-амино-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-((4-метоксибензил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидробромид



К суспензии (E)-1-(4-((2-амино-4-карбамоил-6-((4-метоксибензил)окси)фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (333 мг, 0,460 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли цианогенбромид (97 мг, 0,920 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали MeOH с получением указанного в заголовке соединения (235 мг, 0,28 ммоль, выход 58%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,07 (шир. с, 1H), 12,90 (с, 1H), 8,70 (шир.с, 1H), 8,09 (шир.с, 7,98-8,04 (м, 2H), 7,73 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,46 (шир.с, 1H), 7,32-7,40 (м, 2H) д, J=8,6 Гц, 2H), 6,77 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,54 (с, 1H), 5,83-5,92 (м, 1H), 5,53-5,62 (м, 1H), 2H), 4,79 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,53 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,66 (с, 3H) 7,1 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,72, [M+H]⁺=677,5.

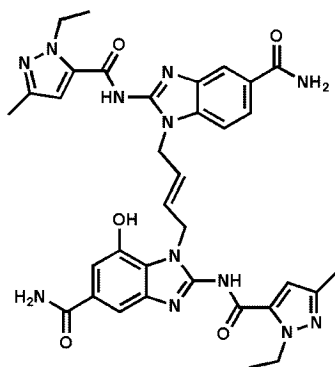
Стадия 5: (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-((4-метоксибензил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Раствор 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (51,4 мг, 0,333 ммоль) и CDI (63,1 мг, 0,389 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 10 мин, затем добавляли (E)-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(4-метоксибензил)окси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидробромид (233 мг, 0,278 ммоль) и DIPEA (0,194 мл, 1,111 ммоль). После нагревания при 90°C в течение 4 ч добавляли дополнительное количество CDI (20 мг) и 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (20 мг) и нагревание продолжали в течение 1,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры и добавления небольших кусочков льда при перемешивании добавляли по каплям воду (5 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (225 мг, 0,27 ммоль, выход 95%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,88 (шир.с, 2H), 8,00 (м, 2H), 7,64-7,72 (м, 2H), 7,46 (шир.с, 1H), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,75 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,54 (с, 2H), 5,94 (м, 1H), 5,49, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,85 (шир.с, 2H), 4,78 (шир.с, 2H), 4,53 (шир.с, 4H), 3,65 (с, 3H) с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,22-1,33 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод F): время удерживания=2,27 мин, [M+H]⁺=813,9.

Пример 16

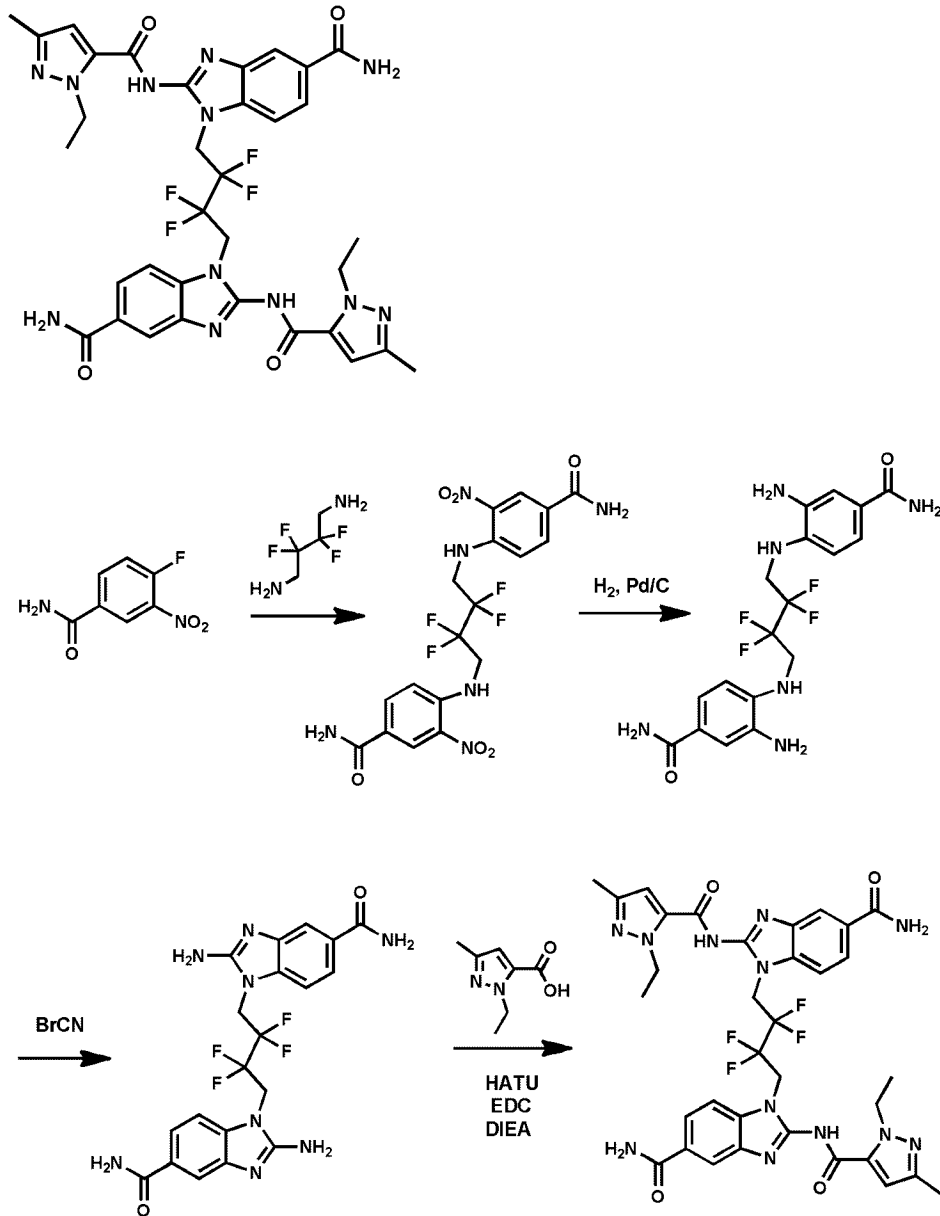
(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ил-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



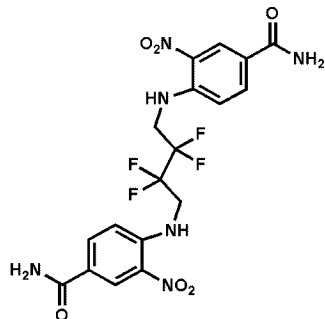
К (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-((4-метоксибензил)окси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (210 мг, 0,258 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4 Н раствор HCl в диоксане (0,258 мл, 1,03 ммоль). Через 30 мин при комнатной температуре, реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество 4 Н раствор HCl в диоксане (0,2 мл) и после нагревания еще в течение 5 ч реакционную смесь охлаждали и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали DCM с получением указанного в заголовке соединения (168 мг, 0,229 ммоль, 81% выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 8,01 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,49-7,55 (м, 2H) 7,29 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,08-6,18 (м, 1H), 5,89-5,99 (м, 1H), 5,30 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,98-5,04 (м, 2H), 4,65 (дкв, J=14,6, 7,2 Гц, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,37-1,46 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод F): время удерживания=1,73 мин, [M+H]⁺=693,4.

Пример 17

1,1'-(2,2,3,3-Тетрафторбутан-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



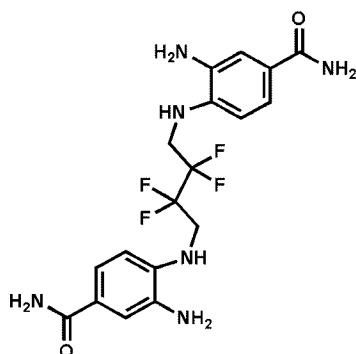
Стадия 1: 4,4'-((2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил) бис (азандил)) бис (3-нитробензамид)



К 2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диамину (промежуточному соединению 4) (1,25 г, 7,81 ммоль) и карбонату калия (3,24 г, 23,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) при комнатной температуре добавляли

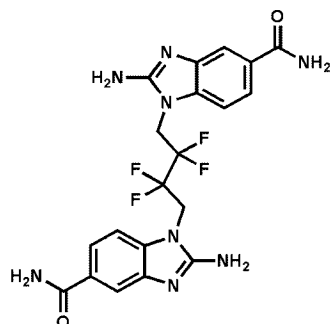
4-фтор-3-нитробензамид (3,59 г, 19,5 ммоль) в течение 5 мин и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь гасили водой и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и растирали с MeOH с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 1,23 ммоль, выход 16%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,367 мин, $[M+H]^+=489,0$.

Стадия 2: 4,4'-((2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил)бис(азандиил)бис(3-аминобензамид)



4,4'-((2,2,3,3-Тетрафторбутан-1,4-диил)бис(азандиил)бис(3-нитробензамид) (1,15 г, 2,36 ммоль) и Pd на угле (0,251 г, 2,36 ммоль) в MeOH (100 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 30°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,584 ммоль, выход 25%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,165 мин, $[M+H]^+=429,1$.

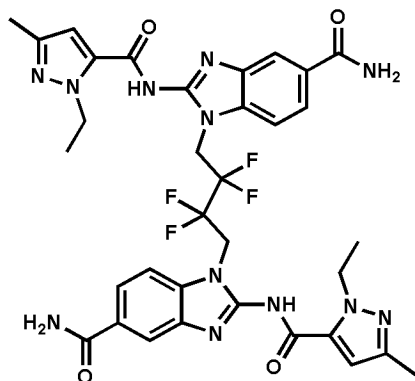
Стадия 3: 1,1'-((2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил)бис(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



К 4,4'-((2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил)бис(азандиил)бис(3-аминобензамиду) (20 мг, 0,047 ммоль) в MeOH (1 мл) и воде (2 мл) добавляли цианогенбромид (29,7 мг,

0,280 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи. MeOH удаляли в вакууме и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,031 ммоль, выход 67%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=0,629 мин, [M+H]⁺=479,0.

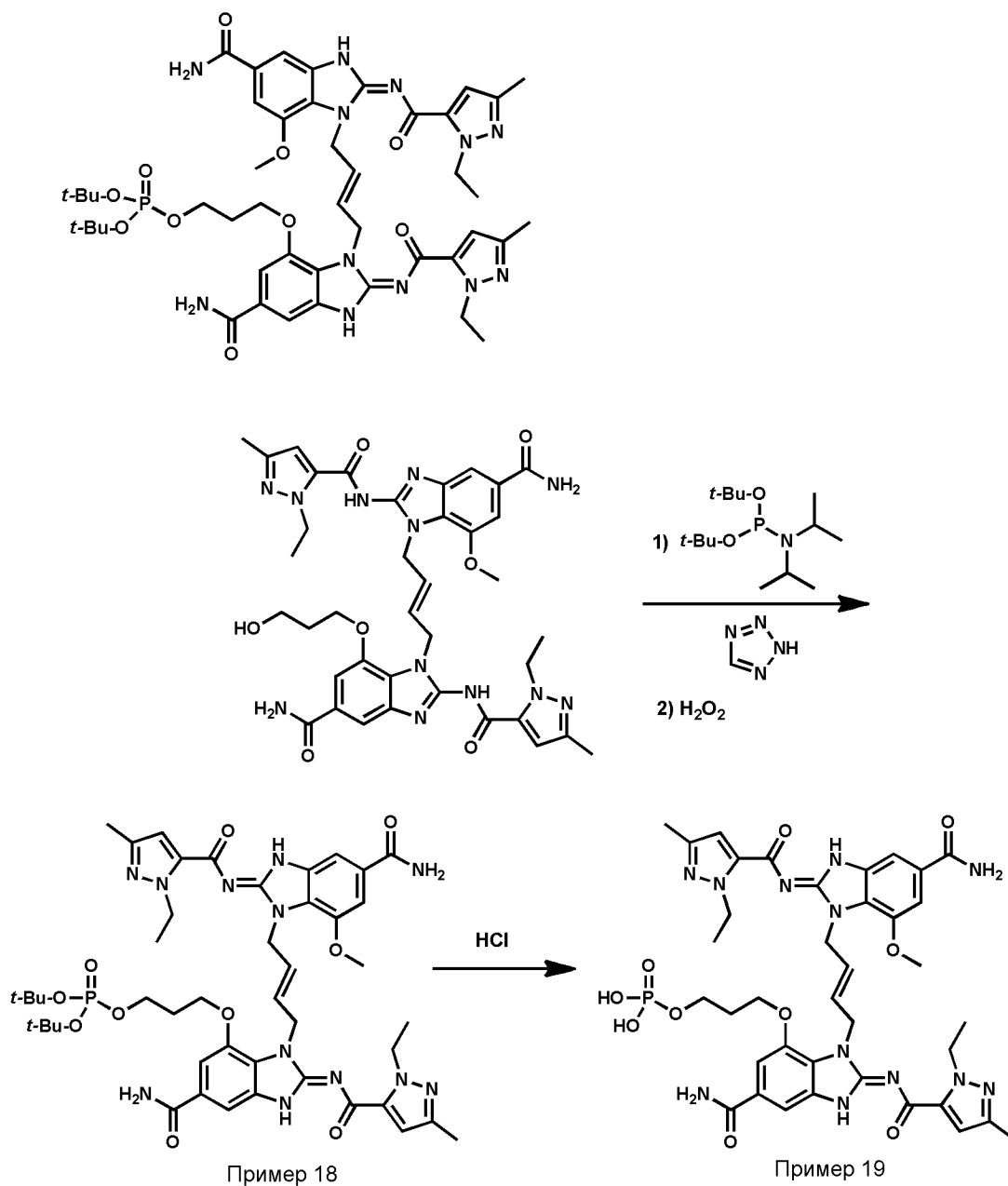
Стадия 4: 1,1'-(2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил) бис (2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)



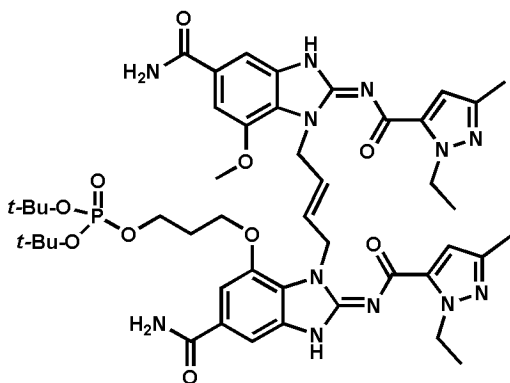
К НАТУ (763 мг, 2,01 ммоль) и 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (227 мг, 1,47 ммоль) в ДМФА (20 мл) при комнатной температуре добавляли EDC (385 мг, 2,01 ммоль), 1,1'-(2,2,3,3-тетрафторбутан-1,4-диил) бис (2-амино-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) (320 мг, 0,667 ммоль) и DIEA (0,467 мл, 2,68 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 12 ч, концентрировали и очищали с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,01 ммоль, выход 2%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,05 (с, 2H), 8,01 (д, J=8,6 Гц, 4H), 7,81 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,38 (с, 2H), 6,73 (с, 2H), 5,32 (т, J=16,0 Гц, 4H), 4,59 (дд, J=14,0, 6,9 Гц, 4H), 2,06 (с, 6H), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,367 мин, [M+H]⁺=751,1.

Пример 18

Ди-трет-бутил (3-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропил)фосфат



Ди-трет-бутил (3-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропил)фосфат

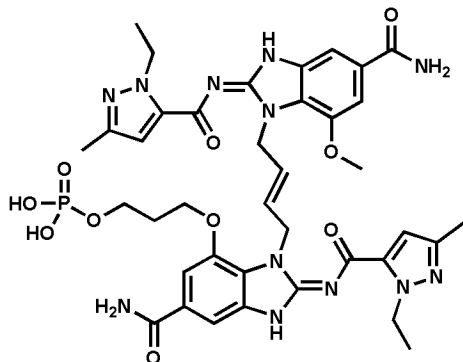


Суспензию (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (1,00 г, 1,28 ммоль) и 0,45 М раствора 2H-тетразола в ацетонитриле (14,2 мл, 6,40 ммоль) в ДМФА (5 мл) концентрировали на роторном испарителе для удаления ацетонитрила. Полученную гетерогенную смесь в ДМФА охлаждали до 0°C, затем добавляли раствор трет-бутилдиизопропилфосфорамидита (1,617 мл, 5,12 ммоль) в 5 мл ДМФА. Вскоре после добавления раствор становился гомогенным, но снова становился гетерогенным, когда реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Температуру снижали до 0°C и добавляли H₂O₂ (30 мас.% в воде, 2,62 мл, 25,6 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин добавляли еще 10 экв H₂O₂ и реакционную смесь перемешивали до гомогенного состояния (30 мин). К 200 мл воды добавляли порцию 2 мл водного раствора NaHCO₃ и Na₂S₂O₃ (0,4 М раствор NaHCO₃, 2М раствор Na₂S₂O₃). Когда реакционную смесь выливали в этот раствор, то образовывался осадок. Затем осадок собирали на фильтре, растворяли в 200 мл ТГФ, высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (1,1 г, 1,13 ммоль, выход 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,8 (с, 2H), 10,2 (с, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,65 (д, J=2,5 Гц, 2H), 7,34 (м, 4H), 6,51 (д, J=2,5 Гц, 2H), 5,83 (м, 2H), 4,91 (м, 4H), 4,52 (м, 4H), 4,09 (м, 2H), 3,93 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,60 (м, 2H), 2,11 (с, 6H), 1,90 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,4-1,3 (м, 18H), 1,27

(м, 6H), ЖХ-МС (ЖХ-МС метод I): время удерживания=1,09 мин, [M+H]⁺=973,3.

Пример 19

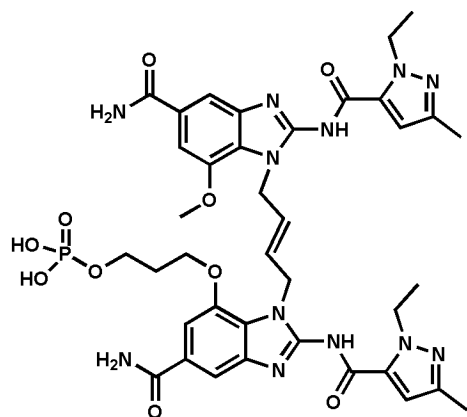
3-((Z)-6-Карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропилдигидрофосфат



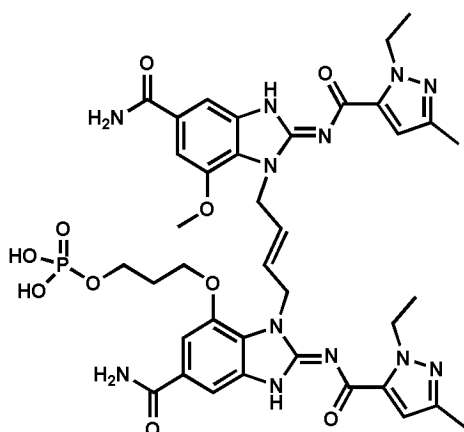
К ди-трет-бутил(3-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропил)фосфату (18 мг, 0,018 ммоль), суспендированному в диоксане (1 мл), при комнатной температуре добавляли 4 Н раствор HCl в диоксане (0,028 мл, 0,11 ммоль). Сразу же образовывалось некоторое количество осадка. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и добавляли дополнительное количество 4 Н раствора HCl в диоксане (0,028 мл, 0,11 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь помещали в морозильную камеру, и через 16 ч реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром. pH смеси доводили до 2-3 концентрированным гидроксидом аммония. Осадок собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,017 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,85 (шир.с, 1H), 8,02 (шир.д, J=6,6 Гц, 2H), 7,65 (д, J=5,7 Гц, 2H) 7,41 (м, 2H), 7,34 (шир. д, J=10,6 Гц, 2H), 6,51 (д, J=12,8 Гц, 2H), 5,74-5,89 (м, 2H), 4,92 (шир. дд, J=12,0, 4,9 Гц, 4H), 4,50 (квинт, J=7,0 Гц, 4H), 4,10 (шир.

т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,91-3,94 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,10 (д, $J=3,1$ Гц, 6H), 1,84-1,93 (м, 2H), 1,22-1,28 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод I): время удерживания=0,68 мин, $[M+H]^+=861,2$.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (E)-3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропилдигидрофосфата



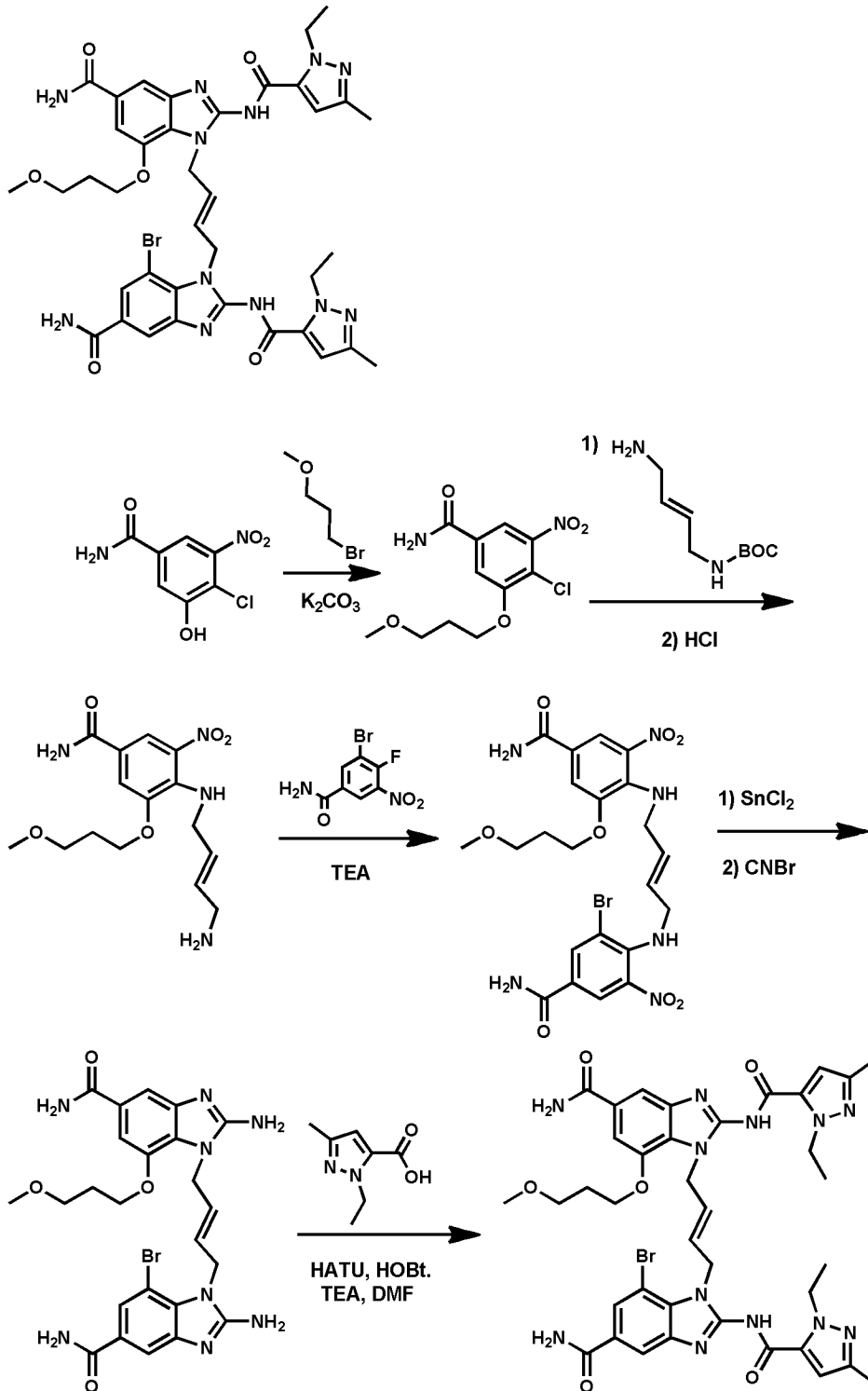
или 3-(((E)-6-карбамоил-3-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропилдигидрофосфата



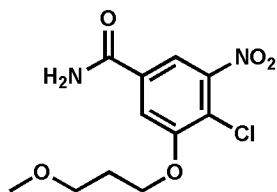
Пример 20

Стадия 8: (E)-7-бром-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-

карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



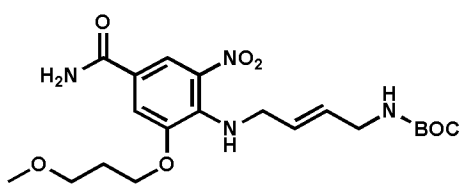
Стадия 1: 4-хлор-3-(3-метоксипропокси)-5-нитробензамид



К суспензии 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензамида (1,00 г,

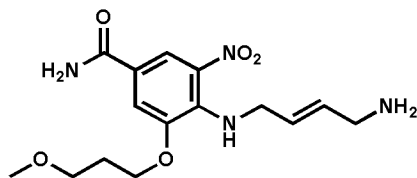
4,62 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли 1-бром-3-метоксипропан (1,06 г, 6,93 ммоль) и K_2CO_3 (1,91 мг, 13,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в герметично закрытой пробирке. Через 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду. Полученный светло-желтый осадок собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 3,8 ммоль, выход 83%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,84 мин, $[M+H]^+=289,0$.

Стадия 2: (E)-трет-бутил(4-((4-карбамоил-2-(3-метоксипропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамат



К суспензии 4-хлор-3-метокси-5-нитробензамида (1,50 г, 6,50 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли (E)-трет-бутил(4-аминобут-2-ен-1-ил)карбамат (1,45 г, 7,81 ммоль) и DIEA (3,41 мл, 19,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи и оставляли охладиться до комнатной температуры. Полученный оранжевый осадок собирали фильтрованием и промывали EtOH с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 5,5 ммоль, выход 85%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,96 мин, $[M+H]^+=439,2$.

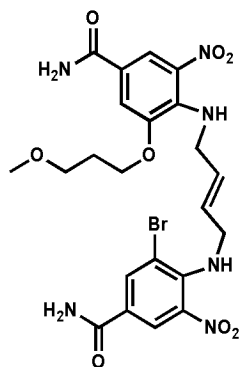
Стадия 3: (E)-4-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-(3-метоксипропокси)-5-нитробензамид дигидрохлорид



К (E)-трет-бутил(4-((4-карбамоил-2-(3-метоксипропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)карбамату (1,43 г, 3,26 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 4N раствор HCl в диоксане (12,2 мл, 48,9 ммоль). Через 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 3,1 ммоль,

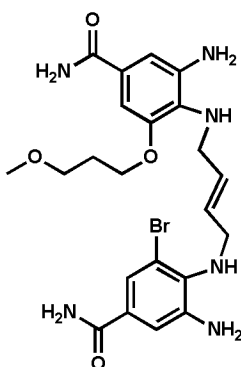
выход 96%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,52 мин, $[M+H]^+=339,2$.

Стадия 4: (E)-3-бром-4-((4-((4-карбамоил-2-(3-метоксипропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитробензамид



К раствору (E)-4-((4-аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-(3-метоксипропокси)-5-нитробензамида дигидрохлорида (361 мг, 0,878 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 3-бром-4-фтор-5-нитробензамид (220 мг, 0,836 ммоль) и ТЕА (0,47 мл, 3,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли воду (20 мл) и полученное светло-коричневое твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (475 мг, 0,719 ммоль, выход 86%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,91 мин, $[M+H]^+=583,2$.

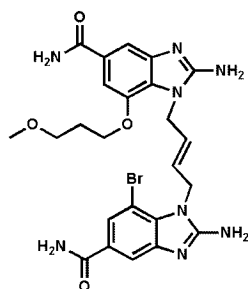
Стадия 5: (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-(3-метоксипропокси)фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-бромбензамид



К раствору (E)-3-бром-4-((4-((4-карбамоил-2-(3-метоксипропокси)-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-нитробензамида (400 мг, 0,585 ммоль) в концентрированном водном 12 М растворе HCl (5 мл, 60 ммоль) добавляли хлорид олова (II)

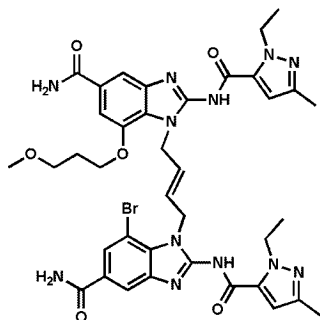
(665 мг, 3,51 ммоль). Через 5 мин при комнатной температуре добавляли 6 Н водный раствор NaOH для нейтрализации реакционной смеси и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 0,288 ммоль, выход 49%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,55 мин, $[M+H]^+=521,2$.

Стадия 6: (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-бром-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



К раствору (E)-3-амино-4-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-(3-метоксипропокси)фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-бромбензамида (150 мг, 0,288 ммоль) в MeOH (3 мл) и ДМСО (1 мл) добавляли цианогенбромид (183 мг, 1,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, за это время осаждалось твердое вещество. Данное твердое вещество собирали фильтрованием с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (120 мг, 0,210 ммоль, выход 73%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,47 мин, $[M+H]^+=573,2$.

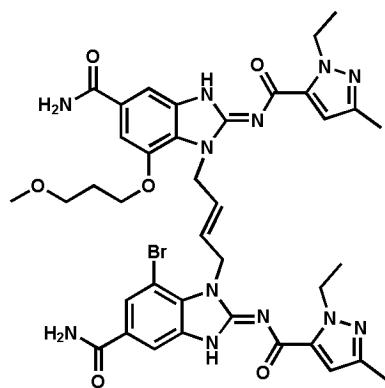
Стадия 8: (E)-7-бром-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



К 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (97 мг,

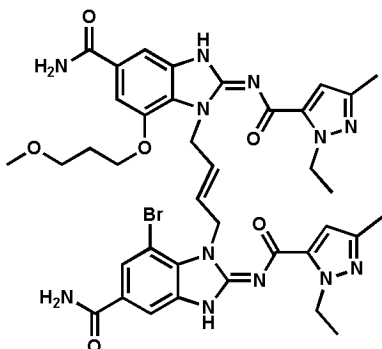
0,63 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли НАТУ (240 мг, 0,630 ммоль) и НОВт (48 мг, 0,32 ммоль). Через 15 мин при комнатной температуре добавляли ТЕА (0,18 мл, 1,3 ммоль) с последующим добавлением (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-(3-метоксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-бром-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида (120 мг, 0,210 ммоль). После перемешивания в течение ночи добавляли воду (5 мл) и полученный светло-желтый осадок собирали фильтрованием. Данное сырое вещество очищали на силикагеле (колонка Isco Rf 25 г, элюируя 0-20% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 0,050 ммоль, выход 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,06 (шир.с, 1H), 12,83 (шир.с, 1H), 8,07 (шир.с, 1H), 8,00 (д, J=8,62 Гц, 2H), 7,88-7,96 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,47 (шир.с, 1H), 7,28-7,39 (м, 2H), 6,49-6,59 (м, 2H), 5,70-5,92 (м, 2H), 5,09 (шир.с, 2H), 4,93 (шир.с, 2H), 4,44-4,60 (м, 4H), 4,03 (т, J=6,46 Гц, 2H), 3,23-3,30 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 2,11 (д, J=12,17 Гц, 6H), 1,71-1,83 (м, 2H), 1,27 (кв, J=7,10 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,96 мин, [M/2+H]⁺=422,1.

Соединение, полученное вышеуказанным способом, может находиться в таутомерной или изомерной форме, например, в виде (Е)-7-бром-1-((Е)-4-((Е)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-метоксипропокси)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида



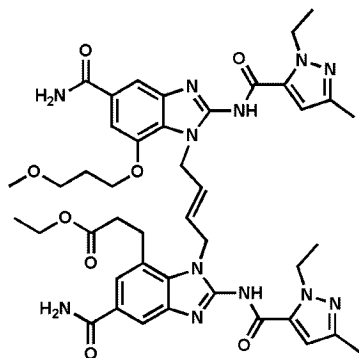
или (Z)-7-бром-1-((Е)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-

метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имино) 7-(3-метоксипропокси)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбонил) имин)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Пример 21

Стадия 9: этил (E)-3-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил) пропаноат

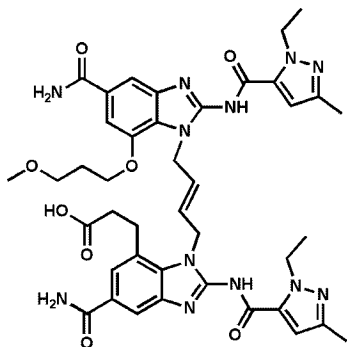


Смесь (E)-7-бром-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (50 мг, 0,059 ммоль), Pd(амфос)Cl₂ (20 мг, 0,028 ммоль) и бромида (3-этокси-3-оксопропил)цинка (II) (1,5 мл, 0,750 ммоль) нагревали в микроволновом реакторе при 100°C. Через 15 мин реакцию смесь охлаждали, концентрировали и неочищенное вещество очищали обращеннофазовой ВЭЖХ (Gilson HPLC (смесь CH₃CN/H₂O 10-60%) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0,023 ммоль, выход 38,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 7,85 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,01 Гц, 1H), 7,54 (д, J=1,52 Гц, 1H)

7,32 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J=7,10$ Гц, 2H), 5,92 (д, $J=15,72$ Гц, 1H), 5,61-5,77 (м, 1H), 4,99-5,23 (м, 4H), 4,50-4,99 (м, 4H), 4,08 (т, $J=6,34$ Гц, 2H), 4,00 (кв, $J=7,18$ Гц, 2H), 3,41 (т, $J=6,21$ Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,12 (т, $J=7,86$ Гц, 2H), 2,53-2,65 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,85 (квин, $J=6,27$ Гц, 2H), 1,24-1,47 (м, 9H), 1,15 (т, $J=7,10$ Гц, 3H), ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,87 мин, $[M+H]^+=865,2$.

Пример 22

Стадия 10: этил (E)-3-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)пропановая кислота

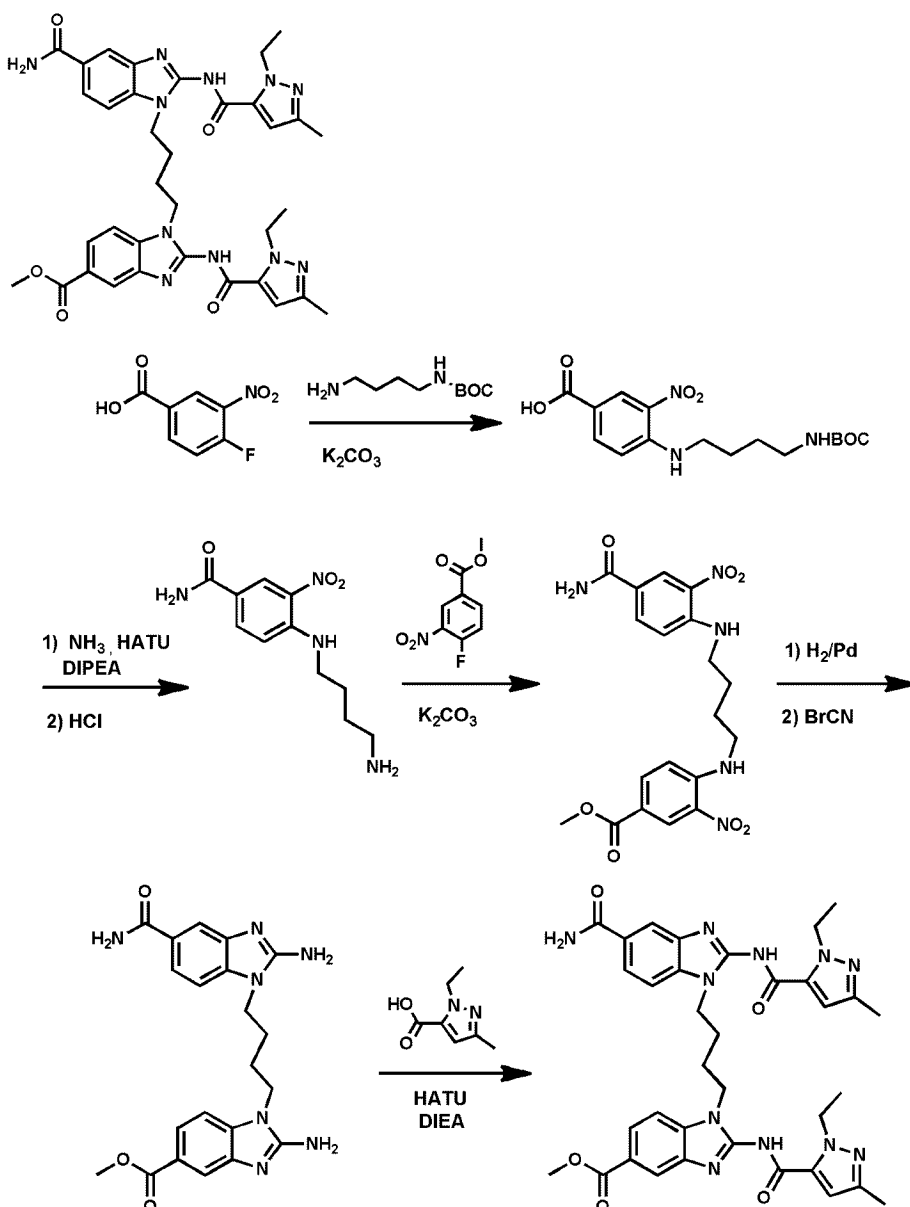


К (E)-этил 3-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)пропаноату (15 мг, 0,014 ммоль, пример 21) в ТГФ (0,3 мл) добавляли 1М экв LiOH (0,042 мл, 0,042 ммоль) в воде (0,3 мл). Через 1 ч при комнатной температуре ТГФ удаляли в вакууме и добавляли 5 Н водный раствор HCl для нейтрализации реакционной смеси. Полученное белое твердое вещество собирали фильтрованием и данное неочищенное вещество очищали ВЭЖХ (колонка Gilson, Sunfire C18 OBD 30 × 100 мм с градиентом 10-60% ацетонитри (0,1% ТФК)/вода (0,1% ТФК) и скоростью потока 30 мл/мин, время градиента: 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 мг, 3 мкмоль, выход 20%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 7,86 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=3,55, 1,27$ Гц, 2H), 7,31 (д, $J=1,01$ Гц, 1

H), 6,60 (д, J=5,83 Гц, 2H), 5,92 (д, J=15,46 Гц, 1H), 5,69 (д, J=15,46 Гц, 1H), 5,12 (шир. H), 5,06 (д, J=4,82 Гц, 2H), 4,60 (дк, J=14,61, 7,21 Гц, 4H), 4,09 (т, J=6,46 Гц, 2H), 3,42 (т, J=6,08 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,09-3,18 (м, 2H), 2,56-2,65 (м, 2H), 2,21 (д, J=4,82 Гц, 6H) т, J=6,21 Гц, 2H), 1,35 (дт, J=12,42, 7,10 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,90 мин, [M+H]⁺=838,0.

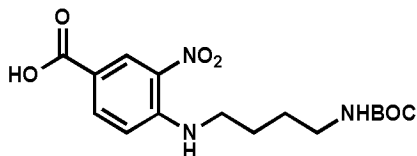
Пример 23

Метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат бис-трифторацетат



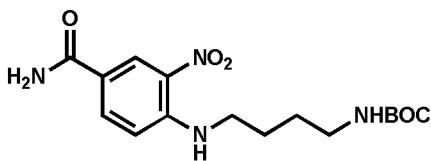
Стадия 1: 4-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)амино) -

3-нитробензойная кислота гидрохлорид



К трет-бутил (4-аминобутил)карбамату (4,00 г, 21,3 ммоль) и карбонату калия (8,81 г, 63,7 ммоль) в ДМСО (70,8 мл) при комнатной температуре добавляли 4-фтор-3-нитробензойную кислоту (3,93 г, 21,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и водой. Смесь энергично перемешивали и осторожно доводили до pH 5 с помощью HCl. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (11,86 г, 21,3 ммоль, количественный выход) в виде желтого аморфного твердого вещества, которое использовали без последующей очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,89 (шир. с, 1H), 8,63 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,50-8,60 (м, 1H) J=9,09 Гц, 1H), 7,16 (д, J=9,35 Гц, 1H), 6,88 (шир. с, 1H), 3,44 (кв, J=6,57 Гц, 2H), 3,38 (шир. с, 1H), 2,98 (д, J=6,06 Гц, 2H), 1,61 (д, J=6,57 Гц, 2H), 1,43-1,54 (м, 2H), 1,39 (с, 9H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод C): время удерживания=0,91 мин, [M+H]⁺=354,1.

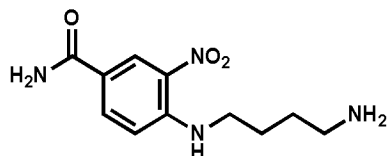
Стадия 2: трет-бутил (4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил)карбамат



К 4-((4-((tert-бутоксикарбонил)амино)бутил)амино)-3-нитробензойной кислоте гидрохлориду (10,7 г, 27,4 ммоль) и NATU (12,5 г, 32,9 ммоль) в DCM (91 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (10,5 мл, 60,3 ммоль), с последующим добавлением 7 М раствора аммиака в MeOH (7,83 мл, 54,8 ммоль). Через 3 ч полученное желтое твердое вещество собирали фильтрованием и промывали DCM с получением указанного в заголовке соединения

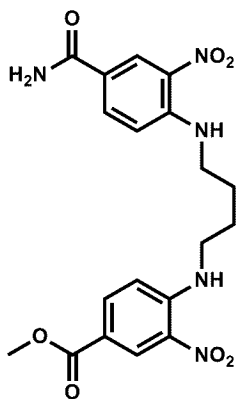
(8,52 г, 21,8 ммоль, выход 79%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,41 (т, $J=5,68$ Гц, 1H), 8,34 (дд, $J=4,04$, 1,26 Гц, 1H), 8,13 (дд, $J=8,34$, 1,26 Гц, 1H), 7,31 (шир. с, 2H), 7,07-7,15 (м, 1H), 3,39-3,46 (м, 2H), 3,36 (шир. с, 1H), 2,97, $J=6,57$ Гц, 2H), 1,55-1,67 (м, 2H), 1,42-1,53 (м, 2H), 1,38 (с, 9H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,84 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=353,1$.

Стадия 3: 4-((4-аминобутил)амино)-3-нитробензамид дигидрохлорид



К трет-бутил (4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил) карбамату (4,42 г, 12,6 ммоль) в диоксане (126 мл) при комнатной температуре добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (62,8 мл, 251 ммоль). Через 24 ч реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,08 г, 11,9 ммоль, выход 95%) в виде желто-оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,78 (дд, $J=4,42$, 1,39 Гц, 1H), 8,68 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 8,55 (дд, $J=8,34$, 1,52 Гц, 1H), 8,03 (дд, $J=9,09$, 2,02 Гц, 2H), 7,90 (шир.с, 3H), 7,09-7,17 (м, 2H), 3,46 (д, $J=6,06$ Гц, 2H), 2,78-2,91 (м, 2H), 1,67 (шир. с, 4H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,40 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=253,0$.

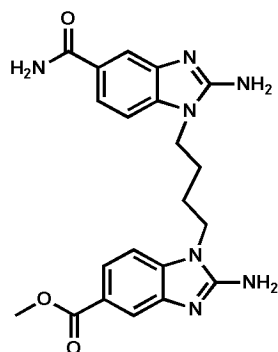
Стадия 4: метил 4-((4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил)амино)-3-нитробензоат



К суспензии 4-((4-аминобутил)амино)-3-нитробензамида дигидрохлорида (1,84 г, 5,66 ммоль) и K_2CO_3 (2,346 г, 16,97 ммоль) в ДМСО (11,32 мл) при 23°C добавляли метил 4-фтор-3-

нитробензоат (1,13 г, 5,66 ммоль). Через 30 мин образовался яркий желтый осадок. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г, 5,6 ммоль, выход 99%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,64 (д, $J=2,28$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=2,28$ Гц, 2H), 8,42 (т, $J=5,70$ Гц, 1H), 7,93-8,03 (м, 3H), 7,30 (шир. с, 1H), 7,17 (д, $J=9,38$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=9,12$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,48 (д, 6,08 Гц, 4H), 1,73 (шир.с, 4H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,97 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=432,2$.

Стадия 5: метил 2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат дигидробромид

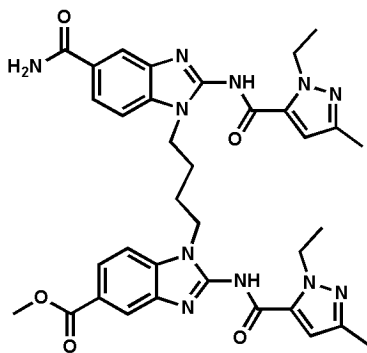


К метил 4-((4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил)амино)-3-нитробензоату (3,18 г, 7,37 ммоль) и 10% Pd/C (1,2 г, 1,128 ммоль) при комнатной температуре добавляли NMP (35 мл). Из колбы откачивали воздух и заполняли азотом, затем вновь откачивали и заполняли 1 атм H_2 , подаваемым из баллона. Смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч, затем фильтровали через целит. Фильтрат охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали бромистым цианом (2,95 мл, 14,7 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (120 мл) при энергичном перемешивании. Полученное серое твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (4,91 г, 5,90 ммоль, выход 80%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,85 (шир.с, 2H), 8,91 (шир.с, 2H), 8,78 (с, 2H), 8,08 (шир.с, 1H), 7,82-7,99 (м, 4H), 7,60-7,75 (м, 2H), 7,47 (шир.с, 1H),

4,13-4,28 (м, 4Н), 3,89 (с, 3Н), 1,74-1,84 (м, 4Н); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,49 мин, $[M+H]^+=422,2$.

Пример 23

Стадия 6: метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат бис-трифторацетат

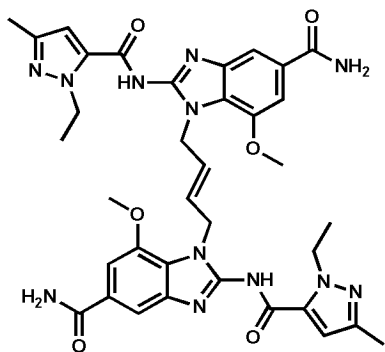


Содержимое флакона для микроволнового реактора с 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислотой (0,502 г, 3,26 ммоль), HATU (1,27 г, 3,34 ммоль) и DIEA (1,497 мл, 8,57 ммоль) в NMP (5,71 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавляли отдельный раствор метил 2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилата дигидробромида (1,0 г, 1,7 ммоль), растворенного в минимальном количестве NMP, флакон герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе до 140°C. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (примерно 50 мл). Полученное серое твердое вещество собирали фильтрованием, растворяли в минимальном количестве ДМСО и очищали обращеннофазовой ВЭЖХ (колонка Luna C18 50×30 мм, 47 мл/мин), элюируя 10-40% ацетонитрилом в воде (0,1% ТФК), с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 0,412 ммоль, выход 24%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,89 (с, 1Н), 12,83 (с, 1Н), 8,09 (с, 1Н), 7,93-8,01 (м, 2Н), 7,84 (д, $J=8,59$ Гц, 1Н), 7,77 (д, $J=8,08$ Гц, 1Н), 7,58 (дд, $J=17,68, 8,34$ Гц, 2Н), 7,35 (шир.с, 1Н) (м, 4Н), 3,88 1,82-1,94 (м, 4Н), 1,31 (т, $J=6,82$ Гц, 6Н); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,86

мин, $[M+H]^+=694,6$.

Пример 24

(E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)

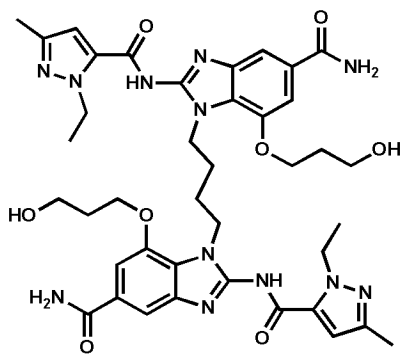


Пример 24 можно получить согласно способу 1 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения:

Раствор 1-аллил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (20 мг, 0,052 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2,1 мл) дегазировали N_2 при $90^\circ C$ (нагревание необходимо для растворения) в течение 5 мин, затем добавляли катализатор Чжана 1В (CAS 918870-76-5, 5,76 мг, 7,84 мкмоль). После нагревания в течение 18 ч реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Добавляли еще 10 мг жидкого катализатора Чжана 1В и реакционную смесь повторно нагревали до $90^\circ C$. Через 1 ч смесь охлаждали и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 5 мкмоль, выход 10%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 12,84 (с, 2H), 7,91-8,24 (м, 2H), 7,64 (с, 2H), 7,33 (с, 4H), 6,53 (с, 2H), 5,70-6,16 (м, 2H), 4,91 (шир.с, 4H), 4,29-4,44 (м, 4H), 3,77 (с, 6H), 2,10 (с, 6H), 1,27 (с, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод L): время удерживания=0,85 мин, $[M+H]^+=737,5$.

Пример 25

1,1'-(Бутан-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дигидрохлорид

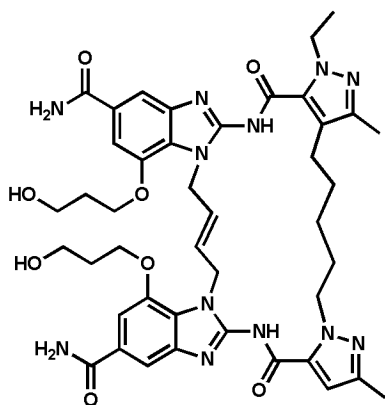


Пример 25 можно получить согласно способу 1 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения:

К 1,1'-(бутан-1,4-диил)бис(7-(3-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду (12 мг, 0,011 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли 4 Н раствор HCl в диоксане (0,011 мл, 0,045 ммоль). Через 60 мин реакционную смесь концентрировали и растирали с EtOAc, затем твердое вещество выделяли фильтрованием и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,011 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,77 (шир. с, 2H), 8,02 (шир.с, 2H), 7,57 (с, 2H), 7,29-7,39 (м, 4H), 6,58 (с, 2H), 4,56 (д, $J=7,10$ Гц, 4H), 4,36 (шир.с, 4H), 4,15 (т, $J=6,21$ Гц, 4H), 3,48-3,54 (м, 6H), 2,10 (с, 6H), 1,86 (шир. с, 4H), 1,74-1,83 (м, 4H), 1,30 (т, $J=7,10$ Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,78 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=827,4$.

Пример 26

(E)-8-этил-1,26-бис(3-гидроксипропокси)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло-[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид бис-гидрохлорид

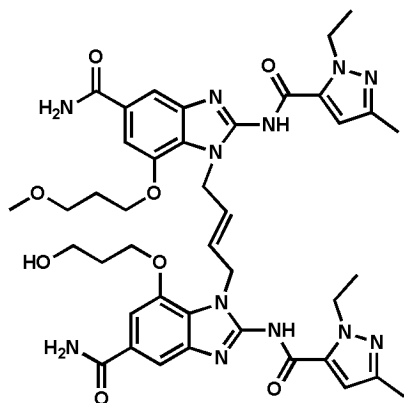


Пример 26 можно получить согласно способу 1 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения:

К (Е)-4,26-бис(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-додекагидрорбензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипаразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-2,24-дикарбоксамиду (269 мг, 0,246 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли по каплям 4 Н раствор HCl в диоксане (0,31 мл, 1,23 ммоль). Через 2 ч полученное белое твердое вещество собирали фильтрованием и промывали Et₂O с получением указанного в заголовке соединения (226 мг, 0,241 ммоль, выход 98%). ¹H ЯМР (600 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 7,71-7,74 (м, 2H), 7,38-7,41 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 5,72 (с, 2H) 5,07 (м, 4H), 4,77-4,83 (м, 2H), 4,67 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,88-3,98 (м, 4H), 3,39-3,34 (м, 4H), 2,85-2,92 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,93-2,02 (м, 2H), 1,67 (т, J=7,6 Гц, 2 H), 1,49 (т, J=7,2 Гц, 5H), 1,34-1,44 (м, 4H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод L): время удерживания=0,73 мин, [M+H]⁺=865,7017.

Пример 27

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, дигидрохлорид

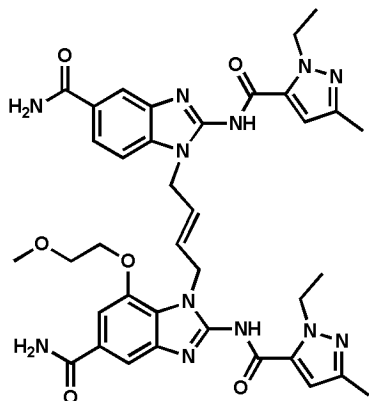


Пример 27 можно получить согласно комбинации способов 2, 3 и 4 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения:

1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (216 мг, 1,40 ммоль) и CDI (227 мг, 1,40 ммоль) перемешивали в ДМФА (0,7 мл) при 100°C. Через 10 мин добавляли (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-1-ил)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидробромид (255 мг, 0,350 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C. Через 18 ч добавляли 10 М раствор NaOH (350 мкл, 3,50 ммоль) и реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 75°C для гидролиза небольшого количества побочного продукта сложного эфира (15%). Затем смесь выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество суспендировали в горячем MeOH и фильтровали с получением белого порошка. Это твердое вещество суспендировали в диоксане (10 мл) и добавляли 4 Н раствор HCl в диоксане (74 мкл, 0,30 ммоль). Через 10 мин твердое вещество собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,121 ммоль, выход 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 7,66 (дд, J=5,32, 1,01 Гц, 2H), 7,39 (дд, J=13,18, 1,27 Гц, 2H), 6,68 (д, J=17,24 Гц, 2H), 5,93 (шир. с, 2H), 5,17 (шир. с, 4H), 4,61-4,75 (м, 4H), 4,06-4,22 (м, 4H), 3,61-3,72 (м, 2H), 3,45 (т, J=6,08 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,28 (д, J=4,06 Гц, 6H), 1,88 (тд, J=6,21, 2,28 Гц, 4H), 1,35-1,50 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод L): время удерживания=0,78 мин, [M+H]⁺=839,6204.

Пример 28

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



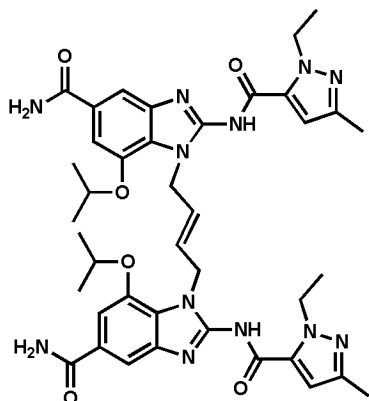
Пример 28 можно получить согласно комбинации способов 2 и 3 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения:

Смесь НАТУ (894 мг, 2,35 ммоль), DIEA (425 мг, 3,29 ммоль), (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)но-2-ен-1-ил)-7-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (450 мг, 0,940 ммоль) и 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (362 мг, 2,35 ммоль) в ДМФА (8 мл) перемешивали при 65°C. Через 12 ч реакционную смесь охлаждали и обрабатывали водой. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и очищали ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, 0,466 ммоль, выход 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,85 (с, 2H), 7,95-7,99 (м, 4H), 7,65-7,67 (м, 1H), 7,60 (с, 1H) 7,48 (м, 1H), 7,28-7,35 (м, 2H), 6,55 (д, J=4,0 Гц, 2H), 5,99 (дд, J=13,2, 7,7 Гц, 1H), 5,85 (дд, J=13,3, 7,5 Гц, 1H), 4,94 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,83 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,58-4,49 (м, 4H), 4,15-4,12 (м, 2H), 3,58-3,49 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,12 (с, 6H), 1,26-1,35 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,353 мин, [M+H]⁺=751,1.

Пример 29

(Е)-1,1'-(Бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-изопропокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-

карбоксамид)

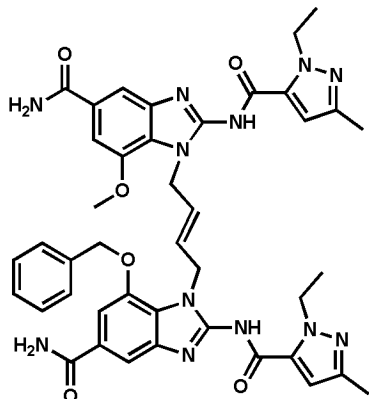


Пример 29 можно получить согласно способу 2 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения:

1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (89 мг, 0,58 ммоль) и CDI (107 мг, 0,659 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали в течение 10 мин. Добавляли (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-амино-7-изопропокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дигидробромид (180 мг, 0,244 ммоль) и DIEA (0,18 мл, 1,1 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C. Через 3 ч добавляли лед и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, интенсивно перемешивали в течение 3 ч в EtOAc и выделяли. По данным ЖХ-МС твердое вещество содержало примерно 5% моноамида, и его обрабатывали CDI (14 мг, 0,086 ммоль), 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислотой (12 мг, 0,078 ммоль) и DIEA (0,1 мл, 0,6 ммоль) в ДМФА (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч, и добавляли еще одну порцию реагентов. Через 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли лед и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (122 мг, 0,154 ммоль, выход 58%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,80 (с, 2H), 7,94 (шир.с, 2H), 7,59 (с, 2H), 7,32 (с, 2H), 2H), 6,55 (с, 2H), 5,85 (шир. с, 2H), 4,94 (шир.с, 4H), 4,74 (дт, J=12,0, 5,8 Гц, 2H) 4,75 (д, J=7,0 Гц, 4H), 2,14 (с, 6H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 6H), 1,10 (д, J=6,1 Гц, 12H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,03 мин, [M/2+H]⁺=397,4557.

Пример 30

(E)-7-(Бензилокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



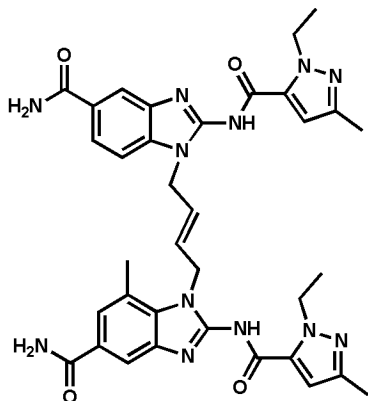
Пример 30 можно получить согласно комбинации способов 2, 3 и 4 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения:

1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (20,2 мг, 0,131 ммоль) и CDI (23,1 мг, 0,142 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали в течение 10 мин. Добавляли (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(бензилокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидробромид (40 мг, 0,057 ммоль) и DIEA (0,07 мл, 0,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C. Через 22 ч добавляли лед при интенсивном перемешивании и полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и последовательно растирали с этилацетатом и с метанолом с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 0,012 ммоль, выход 21%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,86 (д, J=5,8 Гц, 2H), 7,99 (шир.с, 2H), 7,67 (д, J=2,3 Гц, 2H) (с, 1H), 7,37 (шир.с, 2H), 7,19-7,30 (м, 6H), 6,53 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,74-5,84 (м, 1H), 5,53-5,62 (м, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,86 (дд, J=11,8, 4,9 Гц, 4H), 4,44-4,58 (м, 4H), 3,64 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,19-1,31 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,02 мин, [M/2+H]⁺=407,4811.

Пример 31

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-

карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



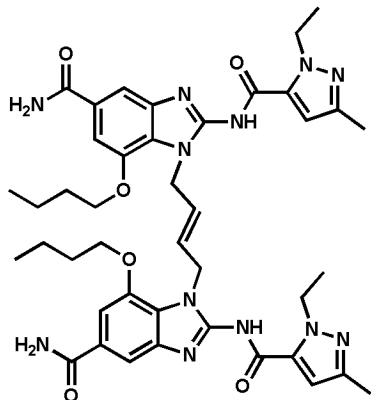
Пример 31 можно получить согласно комбинации способов 2 и 4 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения:

Смесь HATU (568 мг, 1,49 ммоль), DIEA (0,31 мл, 1,8 ммоль) и 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (203 мг, 1,31 ммоль) в NMP (5 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч добавляли (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (250 мг, 0,597 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и очищали ВЭЖХ (колонка Gemini-C18, 150×21,2 мм, 5 мкм, 20-50% CH₃CN в H₂O, 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 4 мкмоль, выход 0,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,08-12,70 (м, 2H), 7,97 (д, J=10,4 Гц, 2H), 7,87 (д, J=13,0 Гц, 2H) д, J=8,6 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=17,7 Гц, 2H), 6,54 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,96 (д, J=15,3 Гц, 1H), 5,52 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,83 (с, 2H) 4,53 (д, J=4,7 Гц, 4H), 2,51 (с, 3H), 2,12 (д, J=2,8 Гц, 6H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,321 мин, [M+H]⁺=691,3.

Пример 32

(E)-1,1'-(Бут-2-ен-1,4-диил) бис(7-бутокси-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-

карбоксамид)



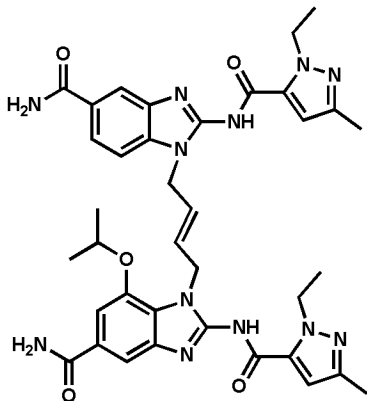
Пример 32 можно получить согласно способу 2 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения:

К 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (17,4 мг, 0,113 ммоль) и CDI (18,3 мг, 0,113 ммоль) в ДМФА (650 мкл) при 60°C добавляли (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-амино-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) (25 мг, 0,045 ммоль) и TEA (38 мкл, 0,27 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 120°C. Через 18 ч добавляли дополнительное количество раствора CDI (30 мг, 0,19 ммоль) и 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (30 мг, 0,19 ммоль) (нагревали в ДМФА в течение 10 мин при 60°C). Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрованием и растирали с горячим MeOH (1 мл) с получением указанного в заголовке соединения (6,9 мг, 8,4 мкмоль, выход 13%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,87 (с, 2H), 7,96 (шир.с, 2H), 7,65 (с, 2H), 7,35 (шир.с, 7,26 (с, 2H), 6,56 (с, 2H), 5,81 (шир.с, 2H), 4,91 (шир.с, 4H), 4,49-4,42 (м, 4H), 3,84 (т, J=6,46 Гц, 4H), 2,14 (с, 6H), 1,37-1,48 (м, 5H), 1,30 (т, J=6,97 Гц, 6H), 1,20 (дд, J=14,95, 7,60 Гц, 4H), 0,74 (т, J=7,48 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод L): время удерживания=1,06 мин, [M+H]⁺=821,7039.

Пример 33

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-изопропокси-1H-бензо[d]

имидазол-5-карбоксамид

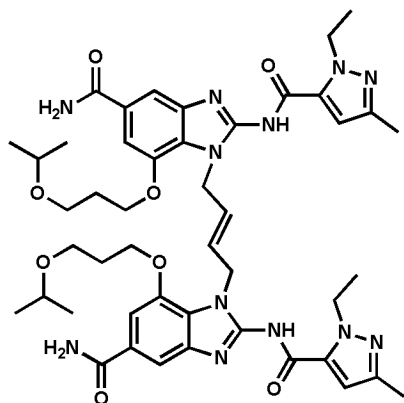


Пример 33 можно получить согласно комбинации способов 2 и 4 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения:

Смесь НАТУ (190 мг, 0,500 ммоль), DIEA (0,16 мл, 0,93 ммоль) и 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (70 мг, 0,45 ммоль) в NMP (3 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 15 мин добавляли (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-изопропокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (86 мг, 0,19 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой, и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и затем очищали ВЭЖХ (колонка Gemini-C18, 150×21,2 мм, 5 мкм, 30-50% CH₃CN в H₂O, 0,1% ТФК, 15 мин) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 0,031 ммоль, выход 17%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,82 (с, 2H), 7,96 (д, J=14,3 Гц, 3H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=11,6 Гц, 3H), 6,55 (с, 2H), 5,96 (дд, J=13,5, 7,7 Гц, 1 H), 5,80 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,94 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,84 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,73-4,79 (м, 1H), 4,54 (тд, J=14,3, 7,1 Гц, 4H), 2,13 (д, J=5,8 Гц, 6H), 1,28 (дт, J=12,1, 7,1 Гц, 6H), 1,14 (д, J=6,0 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,413 мин, [M+H]⁺=735,2.

Пример 34

(E)-1,1'-(Бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-изопропоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) дигидрохлорид



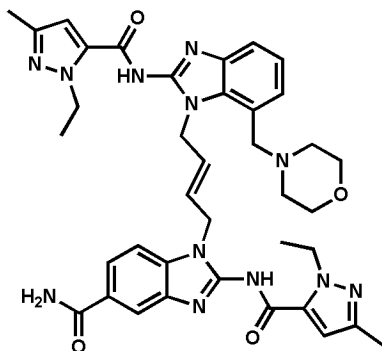
Пример 34 можно получить согласно способу 2 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения:

К раствору 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (110 мг, 0,711 ммоль), HATU (271 мг, 0,711 ммоль) и HOBT (54,5 мг, 0,356 ммоль) в ДМФА (0,9 мл) добавляли суспензию (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил)бис(2-амино-7-(3-изопропоксипропокси)-1H-бензо[d]-имидазол-5-карбоксамид) (151 мг, 0,377 ммоль) и TEA (0,20 мл, 1,4 ммоль) в ДМФА (3,8 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (2x), и объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором соли и концентрировали. Полученный остаток очищали на силикагеле (колонка Isco Rf 40 г), элюируя смесью 0-20% MeOH в DCM с получением свободного основания указанного в заголовке соединения (105 мг, 0,116 ммоль, выход 49%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Порцию данного вещества (80 мг, 0,088 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и DCM (2 мл) и обрабатывали 4 N раствором HCl в диоксане (0,044 мл, 0,18 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь добавляли к MeCN (выпадало очень небольшое количество твердого вещества) и смесь концентрировали. Полученный остаток растирали с EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 0,069 ммоль, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ppm 8,00 (шир.с, 2H), 7,65 (д, $J=1,01$ Гц, 2H), 7,35 (шир.с, 2H), 7,30 (д, $J=1,01$ Гц, 2H), 6,55 (с, 2H), 5,83 (шир.с, 2H), 4,94 (шир.с, 4H), 4,54 (кв, $J=7,10$ Гц, 4H), 4,00 (т, $J=6,21$ Гц, 4H), 3,32-

3,41 (м, 2H), 3,21-3,31 (м, 4H), 2,13 (с, 6H), 1,69 (т, J=6,21 Гц, 4H), 1,29 (т, J=7,10 Гц, 6H), 0,98 (д, J=6,08 Гц, 12H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,10 мин, $[M/2+H]^+=455,5857$.

Пример 35

(E)-2-(1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(морфолинометил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат



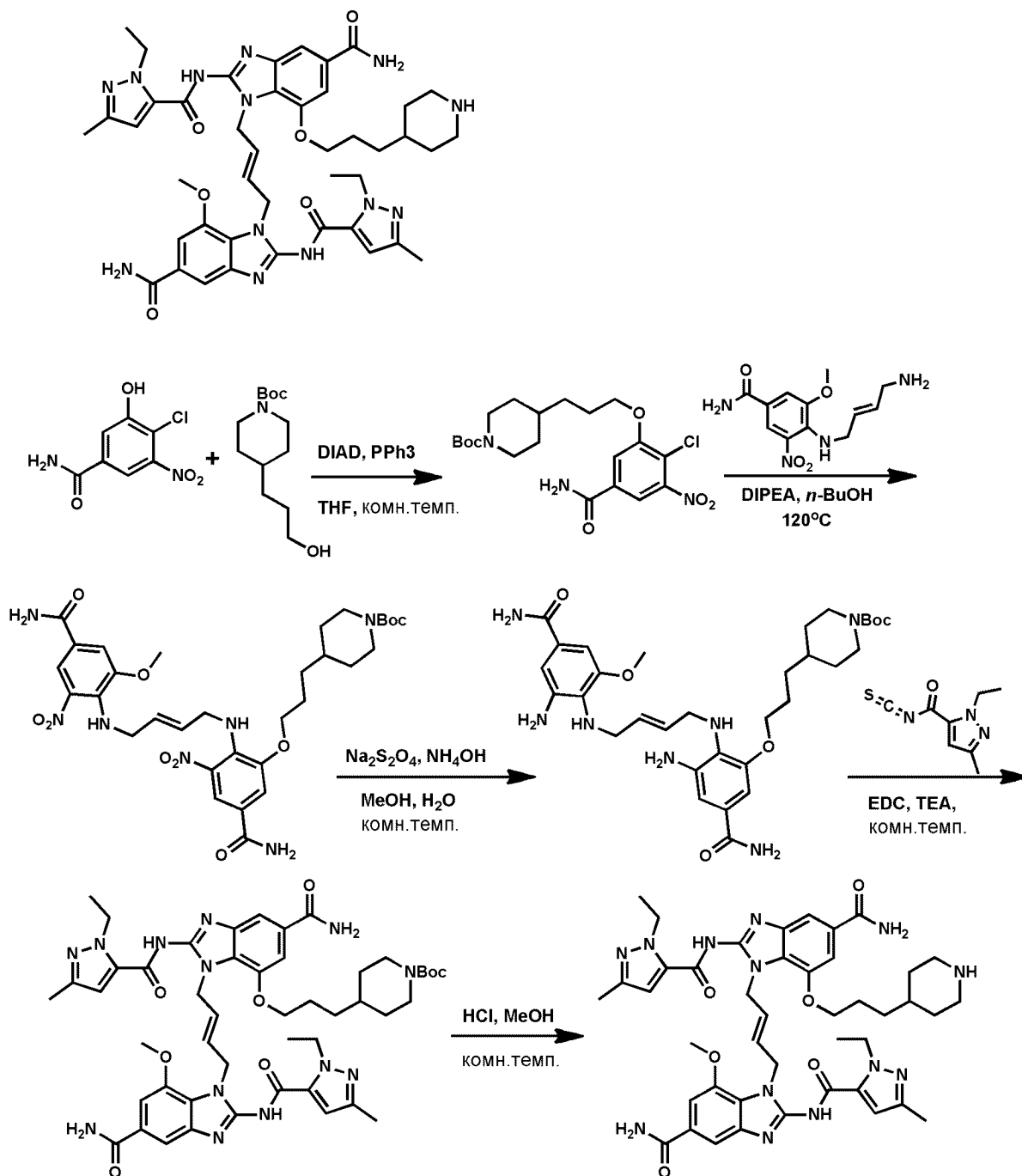
Пример 35 можно получить согласно комбинации способов 2 и 3 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения:

Смесь 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (117 мг, 0,760 ммоль), NATU (347 мг, 0,912 ммоль) и DIEA (0,319 мл, 1,824 ммоль) в ДМФА (6 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин добавляли (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-7-(морфолинометил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (140 мг, 0,304 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Добавляли воду и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 12 мкмоль, выход 3,9%) в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,98 (шир.с, 2H), 10,59 (шир.с, 1H), 7,91-8,01 (м, 2H), 7,74 (д, 8,4 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24-7,39 (м, 3H), 6,56 (д, J=5,6 Гц, 2H), 5,93 (д, J=16 Гц, 2H), 5,38-5,50 (м, 2H), 5,10 (шир.с, 2H), 4,79 (шир.с, 2H), 4,48-4,55 (м, 4H), 3,69-3,85 (м, 4H), 3,03-3,32 (м, 4H), 2,13 (с, 6H), 1,21-1,40

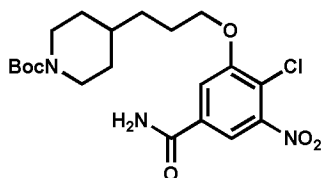
(м, 6Н); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,328 мин,
 [M+H]⁺=733,2.

Пример 36

(Е) -1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-(пиперидин-4-ил)пропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, гидрохлорид

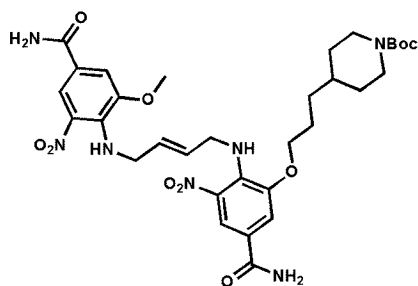


Стадия 1: трет-бутил 4-(3-(5-карбамоил-2-хлор-3-нитрофенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат



4-Хлор-3-гидрокси-5-нитробензамид (1 г, 4,62 ммоль), трет-бутил 4-(3-гидроксипропил)пиперидин-1-карбоксилат (1,348 г, 5,54 ммоль) и трифенилфосфин (2,059 г, 7,85 ммоль) смешивали в ТГФ (20 мл) при 0°C, и затем добавляли диизопропил (Е)-диазол-1,2-дикарбоксилат (1,545 мл, 7,85 ммоль). Реакцию поддерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем желтый раствор концентрировали и остаток распределяли между водным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над MgSO₄ и концентрировали до желтого остатка. Данный остаток очищали Isco Combiflash (10%-50% (смесь 3:1 EtOAc/EtOH)/гексан, с 2% NH₄OH, колонка RediSep 40 г). Собранные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,83 г, чистота 61%, 3,91 ммоль, выход 85%).
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,29 (с, 1H), 8,04 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,22 (т, J=6,34 Гц, 2H), 3,93 (д, J=10,90 Гц, 2H), 2,68 (шир.с, 2H), 1,77-1,88 (м, 2H), 1,67 (д, J=11,41 Гц, 2H), 1,47 (шир. с, 1H), 1,34-1,42 (м, 11H), 0,89-1,05 (м, 2H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=1,25 мин, [M-100]⁺=342,0.

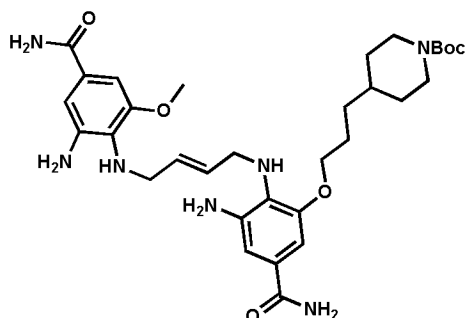
Стадия 2: трет-бутил (Е)-4-(3-(5-карбамоил-2-((4-(4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-нитрофенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат



(Е)-4-((4-Аминобут-2-ен-1-ил)амино)-3-метокси-5-нитробензамид трифторацетат (1 г, 2,54 ммоль) суспендировали в

н-бутаноле (10 мл) при комнатной температуре, затем добавляли DIPEA (2,66 мл, 15,22 ммоль) и трет-бутил 4-(3-(5-карбамоил-2-хлор-3-нитрофенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат (2,021 г, 2,79 ммоль). Затем реакционную смесь выдерживали при 120°C в течение 48 ч, затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Коричневое твердое вещество собирали фильтрованием и очищали Isco Combiflash (20%-80% (смесь 3:1 EtOAc/EtOH)/гексан с 2% NH₄OH, колонка RediSep 40 г). Собранные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества (204 мг, выход 12%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=1,25 мин, [M-100]⁺=586,2.

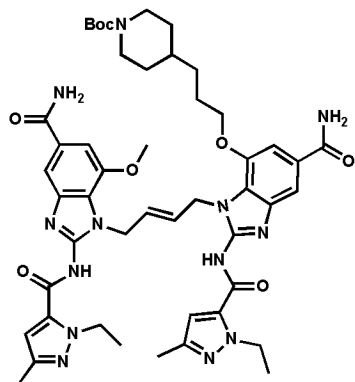
Стадия 3: трет-бутил (E)-4-(3-(3-амино-2-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-карбамоилфенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат



Гидросульфит натрия (609 мг, 2,97 ммоль) растворяли в H₂O (5 мл) при комнатной температуре, и затем данный раствор добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил (E)-4-(3-(5-карбамоил-2-((4-((4-карбамоил-2-метокси-6-нитрофенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-нитрофенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат (204 мг, 0,297 ммоль) и гидроксида аммония (0,799 мл, 5,95 ммоль) в 20 мл MeOH. Затем реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем смесь фильтровали и фильтрат частично концентрировали для удаления MeOH. Полученную желтую водную смесь распределяли между насыщенным раствором NaHCO₃ (водным) и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали Isco Combiflash (смесь 2%-20% MeOH/CH₂Cl₂, 10% TEA в MeOH, колонка RediSep 40 г). Собранные фракции, содержащие продукт,

объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (77 мг, выход 42%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 6,94 (т, $J=2,15$ Гц, 2H), 6,89 (дд, $J=4,56$, 1,77 Гц, 2H), 5,74 (д, $J=4,56$ Гц, 2H), 4,05 (д, $J=13,43$ Гц, 2H), 3,96 (т, $J=6,34$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,52-3,62 (м, 4H), 2,62-2,83 (м, 2H), 1,77-1,88 (м, 2H), 1,71 (д, $J=11,91$ Гц, 2H), 1,35-1,52 (м, 12H), 0,99-1,16 (м, 2H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,64 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=626,3$.

Стадия 4: трет-бутил (E)-4-(3-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат

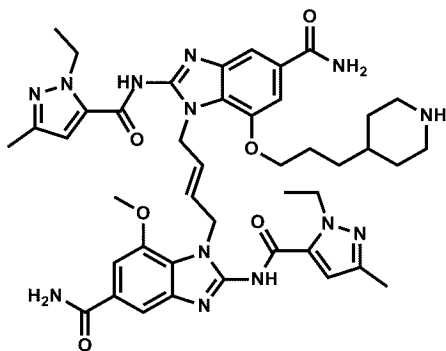


трет-Бутил (E)-4-(3-(3-амино-2-((4-((2-амино-4-карбамоил-6-метоксифенил)амино)бут-2-ен-1-ил)амино)-5-карбамоилфенокси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат (77 мг, 0,123 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) при 0°C , и затем добавляли 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилизотиоцианат (0,308 мл, 0,123 ммоль). Затем реакцию смесь выдерживали при 0°C в течение 15 мин, затем к реакционной смеси добавляли EDC (28,3 мг, 0,148 ммоль) и TEA (0,043 мл, 0,308 ммоль). Затем реакцию смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и желтый остаток очищали на силикагеле (смесь 20-50% MeOH/ CH_2Cl_2 , 10% TEA в MeOH, колонка RediSep 40 г). Собранные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (87 мг, выход 52%). ЖХ-МС (ЖХ-МС

метод К): время удерживания=1,11 мин, $[M+H]^+=948,3$.

Пример 36

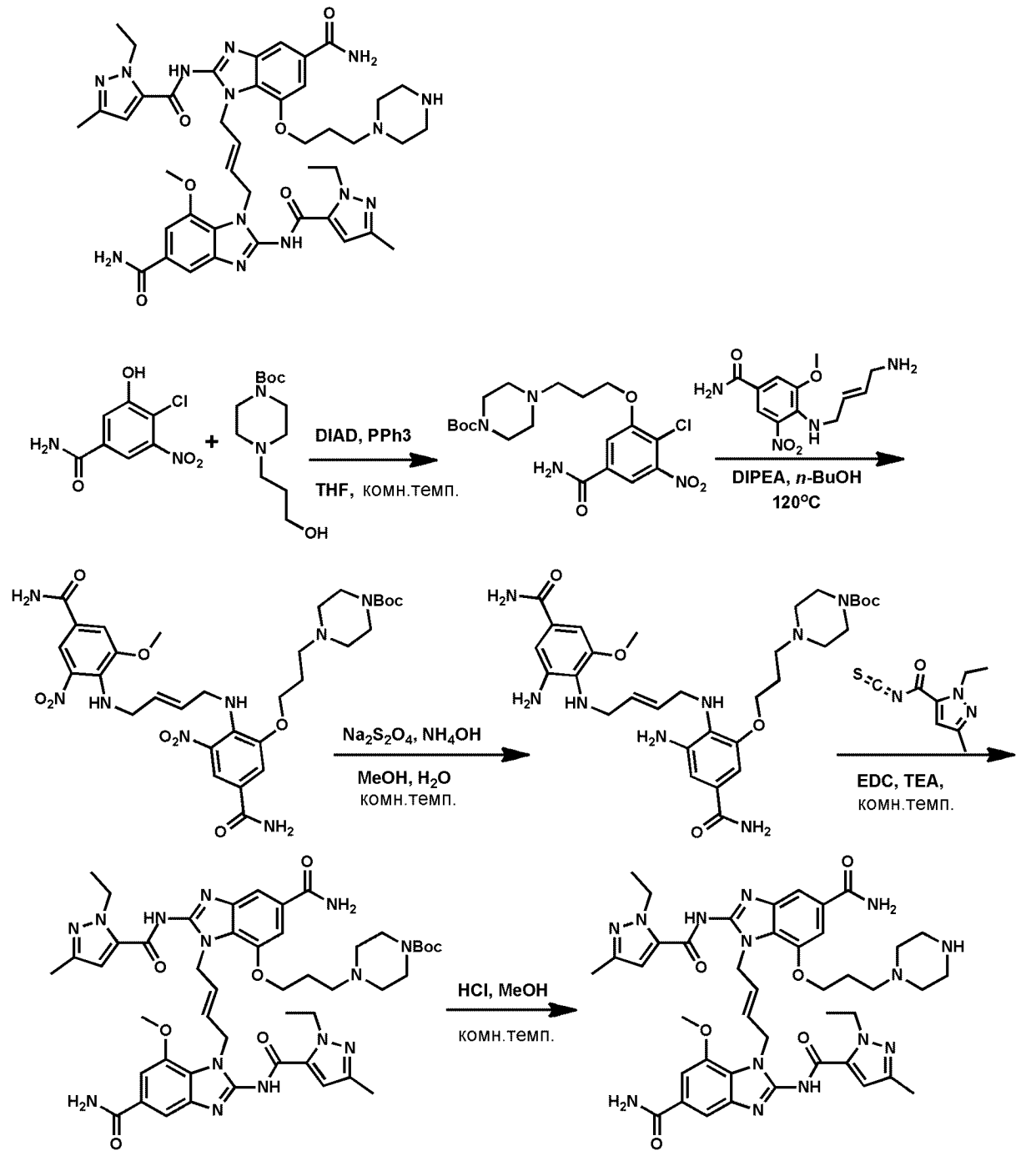
(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-(пиперидин-4-ил)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорид



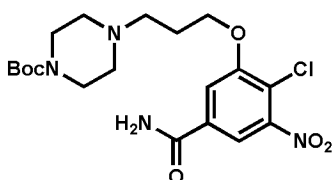
Стадия 5: трет-бутил (E)-4-(3-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропил)пиперидин-1-карбоксилат (87 мг, 0,092 ммоль) суспендировали в MeOH (40 мл) и добавляли HCl (4 N раствор в 1,4-диоксане) (0,575 мл, 2,30 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 48 ч, затем смесь концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ (колонка XSELECT CSH C18, 150 ммx30 мм, внутренний диаметр 5 мкм, смесь 15%-85% 10 mM раствор бикарбонат аммония в воде с ацетонитрилом). Целевые фракции объединяли и частично концентрировали в вакууме и собирали белый осадок с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30 мг, выход 37%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 8,57 (с, 1H), 7,63 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,29 (с, 1H) (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,85 (шир.с, 2H), 5,03 (шир.с, 4H), 4,54-4,73 (м, 4H), 3,81 (т, $J=6,46$ Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,23 (д, $J=12,93$ Гц, 2H), 2,72-2,85 (м, 2H), 2,24 (д, $J=12,17$ Гц, 6H), 1,74 (д, $J=13,69$ Гц, 2H), 1,12-1,54 (м, 13H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,72 мин, $[M+H]^+=848,6$.

Пример 37

(Е) -1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-(пиперазин-1-ил)пропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

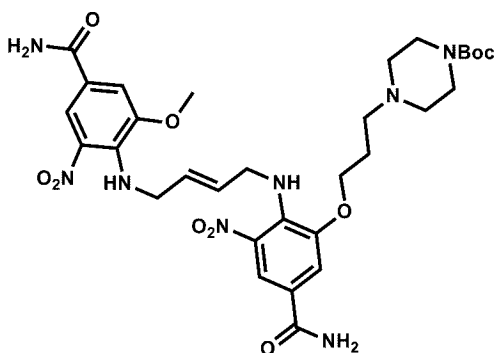


Стадия 1: трет-бутил 4-(3-(5-карбамоил-2-хлор-3-нитрофенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат



Трифенилфосфин (2,059 г, 7,85 ммоль), трет-бутил 4-(3-гидроксипропил)пиперазин-1-карбоксилат (1,692 г, 6,93 ммоль) и диизопропил (Е)-диазен-1,2-дикарбоксилат (1,587 г, 7,85 ммоль) смешивали в ТГФ (20 мл) при 0°C, и затем добавляли 4-хлор-3-гидрокси-5-нитробензамид (1 г, 4,62 ммоль). Реакционный раствор выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч, затем коричневый реакционный раствор распределяли между насыщенным раствором NaHCO₃ (водным) и EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над MgSO₄, концентрировали и очищали на силикагеле (20%-80% (смесь 3:1 EtOAc/EtOH)/гексан, с 2% NH₄OH, колонка RediSep 330 г). Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (970 мг, выход 47%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,30 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 4,28 (т, J=6,21 Гц, 2H), 3,31 (шир.с, 4H), 2,48 (т, J=7,10 Гц, 2H), 2,33 (т, J=4,94 Гц, 4H), 1,96 (т, J=6,59 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,69 мин, [M+H]⁺= 443,4.

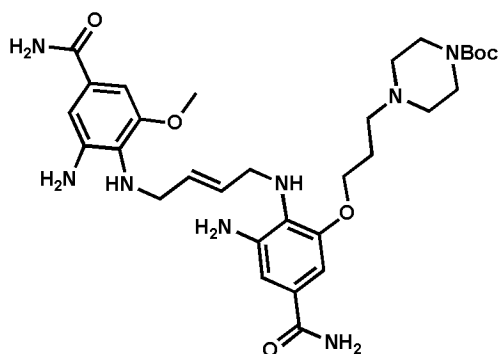
Стадия 2: трет-бутил (Е)-4-(3-(5-карбамоил-2-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-нитрофенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат



(Е)-1-(4-Аминобут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

дигидрохлорид (242 мг, 0,499 ммоль) растворяли в н-бутаноле (10 мл) при комнатной температуре, и затем добавляли DIPEA (0,476 мл, 2,72 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил 4-(3-(5-карбамоил-2-хлор-3-нитрофенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилата (201 мг, 0,454 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и красное твердое вещество собирали фильтрованием (296 мг, выход 73%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,14 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,00 (шир.с, 2H), 7,84 (т, J=6,46 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,30-7,41 (м, 3H), 6,59 (с, 1H), 5,61-5,87 (м, 2H), 4,89 (д, J=5,58 Гц, 2H), 4,58 (кв, J=7,35 Гц, 2H), 4,14 (шир.с, 2H), 3,89 (т, J=6,34 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,25 (шир.с, 4H), 2,27 (т, J=6,72 Гц, 2H), 2,21 (шир.с, 4H), 2,16 (с, 3H), 1,75 (д, 6,08 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,23-1,35 (м, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,78 мин, [M+H]⁺= 818,4.

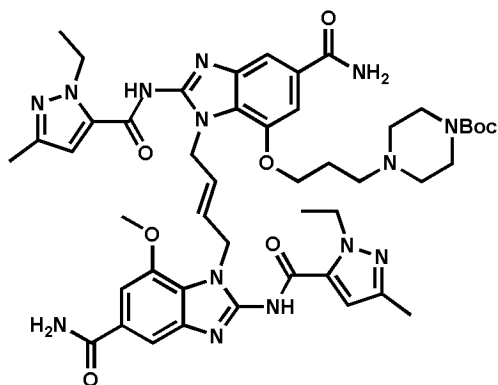
Стадия 3: трет-бутил (E)-4-(3-(3-амино-5-карбамоил-2-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)амино)фенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат



Гидросульфит натрия (371 мг, 1,81 ммоль) растворяли в H₂O (2 мл) при комнатной температуре, и затем добавляли раствор трет-бутил (E)-4-(3-(5-карбамоил-2-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)амино)-3-нитрофенокси)пропил)пиперазин-1-карбоксилата (296 мг, 0,362 ммоль) и гидроксид аммония (0,486 мл, 3,62 ммоль) в 5 мл MeOH. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакционную смесь фильтровали и фильтрат частично концентрировали для удаления

MeOH. Полученную желтую водную смесь затем экстрагировали EtOAc 3 раза, органические экстракты объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (114 мг, выход 40%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 7,60 (д, $J=1,27$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=1,27$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,59 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 5,74-5,84 (м, 1H), 5,53-5,65 (м, 1H), 4,12 (кв, $J=7,18$ Гц, 2 H), 3,84-3,91 (м, 3H), 3,61-3,71 (м, 4H), 3,38 (шир.с, 4H), 2,31-2,36 (м, 6H), 2,26 (с, 3 H), 2,03 (с, 2H), 1,68-1,78 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,42 (т, $J=7,10$ Гц, 3H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,65 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=788,5$.

Стадия 4: трет-бутил (E)-4-(3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил) окси) пропил) пиперазин-1-карбоксилат

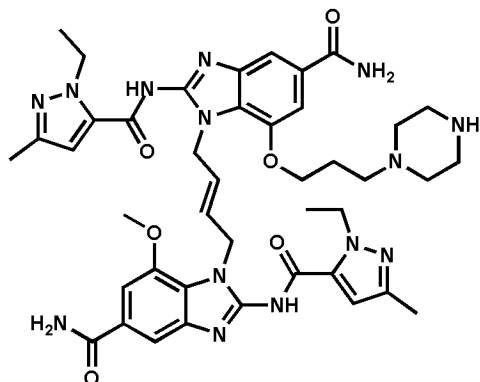


Трет-бутил (E)-4-(3-(3-амино-5-карбамоил-2-((4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) амино) фенокси) пропил) пиперазин-1-карбоксилат (114 мг, 0,145 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мкл) при 0°C, и затем добавляли 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилзотиоцианат (0,362 мл, 0,145 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 15 мин, затем к реакционной смеси добавляли TEA (0,050 мл, 0,362 ммоль) и EDC (33,3 мг, 0,174 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь добавляли в перемешиваемый насыщенный раствор NaHCO_3 (водный).

Полученный белый осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (103 мг, выход 75%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,82 мин, [M+H]⁺=950,5.

Пример 37

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-(пиперазин-1-ил)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

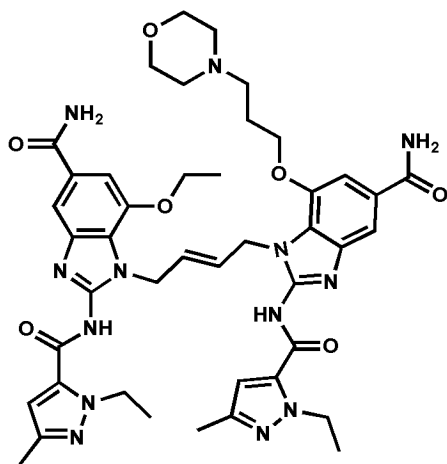


Стадия 5: трет-бутил (E)-4-(3-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)пропил)пиперазин-1-карбоксилат (103 мг, 0,109 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и DCM (2 мл), затем добавляли HCl (4N раствор в 1,4-диоксане) (0,271 мл, 1,085 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем к реакционной смеси добавляли ДМСО (2 мл) и эту смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали ВЭЖХ (колонка XSELECT CSH C18, 150 мм×30 мм, внутренний диаметр упаковки 5 мкм, 30%-85% 10 mM бикарбоната аммония в воде с ацетонитрилом). Чистые фракции после ВЭЖХ объединяли и частично концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого осадка (25 мг, выход 27%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,57 (д, J=16,48 Гц, 2H), 7,14-7,30 (м, 2H), 6,50-6,70 (м, 2H), 5,81 (д, J=3,04 Гц, 2H), 4,99 (шир. с, 4H), 4,50-4,69 (м, 4H), 3,86 (т, J=5,70 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,81 (т, J=4,69 Гц, 4H), 2,32-2,36 (м, 6H), 2,20 (д, J=12,93 Гц, 6H), 1,70 (шир.с, 2H), 1,25-1,45 (м, 6H), ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,67 мин,

[M+N]⁺=849, 8.

Пример 38

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-этоксид-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

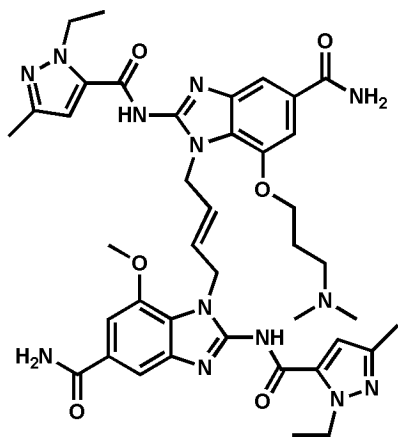


Пример 38 можно получить согласно способу 20 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: (E)-1-(4-(2-амино-4-карбамоил-6-(3-морфолинопропокси)фенил)амино)бут-2-ен-1-ил)-7-этоксид-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (46 мг, 0,065 ммоль) растворяли в ДМФА (655 мкл) при 0°C, и затем добавляли 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонилизотиоцианат (196 мкл, 0,079 ммоль). Реакционный раствор выдерживали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли EDC (15,06 мг, 0,079 ммоль) и TEA (22,81 мкл, 0,164 ммоль) и реакционный раствор выдерживали при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали и желтый остаток очищали ВЭЖХ (колонка XSELECT CSH C18, 150 мм×30 мм, внутренний диаметр упаковки 5 мкм, 15%-55% 10 mM бикарбоната аммония в воде с ацетонитрилом). Целевые фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19,2 мг, выход 34%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,62 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,24 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,20 (д, J=1,27 Гц, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,78 (д, J=3,30 Гц, 2H), 5,01 (д, J=2,79

Гц, 4H), 4,63 (кв, J=7,10 Гц, 4H), 3,86-4,08 (м, 6H), 3,69-3,81 (м, 2H), 3,37 (шир.с, 2H) 3,16-3,23 (м, 2H), 2,97 3,13 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,96-2,04 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,10 Гц, 6H), 1,15 (т, J=6,97 Гц, 3H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время удерживания=0,76 мин, [M+H]⁺=864,5.

Пример 39

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-(диметиламино)пропокси)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидрохлорид

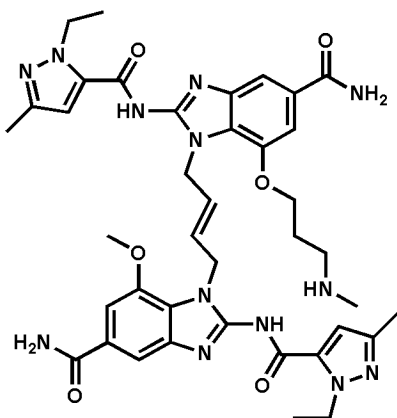


К раствору (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (150 мг, 0,184 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЕА (0,20 мл, 1,435 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C. При этой температуре добавляли метансульфонилхлорид (42,0 мг, 0,367 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, затем добавляли еще 1 экв метансульфонилхлорида (21,0 мг, 0,183 ммоль), и реакцию продолжали при 0°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (127 мг, 0,918 ммоль) с последующим добавлением 1 мл диметиламина (2 М раствор в ТГФ, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч, затем давали охладиться до комнатной температуры и неочищенное вещество очищали ВЭЖХ с разделением по массе. Анализ ВЭЖХ проводили на

колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А=10 мМ бикарбонат аммония в H₂O, доведенный аммиаком до рН 10, В=MeCN В%:15-55. Собирали желаемые пики MW. Растворитель удаляли, и остаток растворяли в 1 мл MeOH. Добавляли 4 Н раствор HCl в диоксане (1 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Удаляли растворитель и твердое вещество промывали этиловым эфиром (5 мл) с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, 0,082 ммоль, выход 44,7%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 600 МГц): δ ppm 12,89 (шир.с, 2H), 10,18-10,41 (м, 1H), 7,96-8,04 (м, 2H), 7,66 (д, J=10,0 Гц, 2H), 7,35-7,41 (м, 2H), 7,28-7,35 (м, 2H), 6,53 (д, J=2,8 Гц, 2H), 5,82 (дт, J=15,5, 5,3 Гц, 1H), 5,71 (дт, J=15,4, 5,6 Гц, 1H), 4,85-4,98 (м, 4H), 4,52 (квинт, J=6,5 Гц, 4H), 3,96-4,04 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,00-3,09 (м, 2H), 2,66 (д, J=4,8 Гц, 6H), 2,11 (д, J=4,4 Гц, 6H), 1,85-2,03 (м, 2H), 1,20-1,32 (м, 6H); ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,67 мин, [M+H]⁺=808,5.

Пример 40

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-(метиламино)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол 5-карбоксамид дигидрохлорид

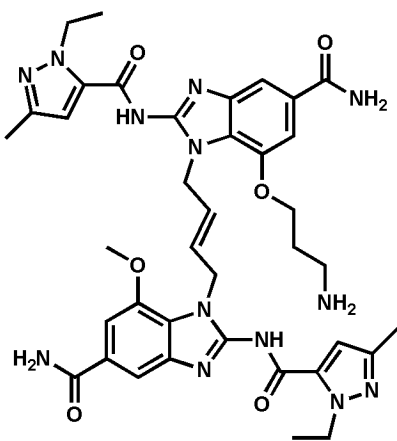


К раствору (Е)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (100 мг, 0,122 ммоль) добавляли ТЕА (0,102 мл, 0,734 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C. Добавляли

метансульфонилхлорид (28,0 мг, 0,245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем добавляли еще 1 экв MsCl, и реакцию продолжали при 0°C в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (85 мг, 0,612 ммоль), с последующим добавлением 1 мл метанамина (2 М раствор в ТГФ, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч, затем реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали. Сырой фильтрат очищали ВЭЖХ с разделением по массе. Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А=10 мМ бикарбонат аммония в H₂O, доведенный аммиаком до pH 10, В=MeCN В%: 15-55. Собирали желаемые пики MW и удаляли растворитель. Вещество растворяли в 2 мл MeOH и добавляли 1 мл 4 Н раствора HCl в диоксане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 0,037 ммоль, выход 30,2%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,90 (шир.с, 1H), 8,79 (шир.с, 2H), 8,03 (шир.с, 2H), 7,66 (д, J=7,10 Гц, 2H), 7,26-7,48 (м, 4H), 6,52 (с, 2H), 5,68-5,90 (м, 2H), 4,92 (дд, J=17,24, 4,06 Гц, 4H), 4,52 (кв, J=6,76 Гц, 4H), 4,09 (т, J=5,58 Гц, 2H) 3,73 (с, 3H), 2,90 (д, J=5,58 Гц, 2H), 2,46 (т, J=5,32 Гц, 3H) с, 6H), 1,88-2,01 (м, 2H), 1,27 (т, J=6,97 Гц, 6H); ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,66 мин, [M+H]⁺=794,4.

Пример 41

(E)-7-(3-Аминопропокси)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат

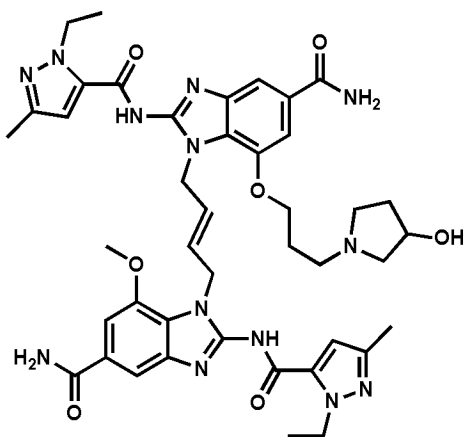


К раствору (Е)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидрохлорида (100 мг, 0,117 ммоль) добавляли ТЕА (0,049 мл, 0,351 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C. Добавляли метансульфонилхлорид (0,014 мл, 0,176 ммоль) и реакцию смесь оставляли подогреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли еще 0,5 экв MsCl и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли еще 0,5 экв MsCl и реакцию смесь перемешивали еще 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (81 мг, 0,586 ммоль) с последующим добавлением 7 М раствора аммиака в MeOH (0,177 мл, 1,171 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и сырой фильтрат очищали ВЭЖХ с разделением по массе с получением указанного в заголовке соединения (15,6 мг, 13,2%). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А=H₂O (0,1% ТФК), В=MeCN (0,1% ТФК) В%: 15-55. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,86 (шир. с, 1Н), 7,99 (шир.с, 2Н), 7,76 (шир.с, 2Н), 7,65 (дд, J=6,21, 0,89 Гц, 2Н), 7,40 (шир.с, 2Н), 7,28-7,36 (м, 2Н), 6,51 (д, J=8,87 Гц, 2Н), 5,77-5,88 (м, 4Н), 4,91 (дд, J=9,50, 4,44 Гц, 4Н), 4,43-4,59 (м, 4Н), 4,10 (т, J=5,96 Гц, 2Н), 3,72 (с, 3Н) 2,83-2,97 (м, 2Н), 2,11 (д, J=5,07 Гц, 6Н), 1,90 (квинт, J=6,40 Гц, 2Н), 1,26 (тд, J=7,10, 4,82 Гц, 6Н) ; ЖХ-МС метод К: время

удерживания=0,65 мин, $[M+H]^+=780,5$.

Пример 42

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

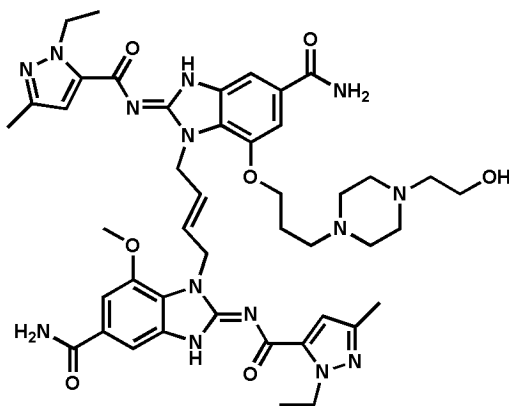


К раствору (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидрохлорида (100 мг, 0,117 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли TEA (71,1 мг, 0,703 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C. При этой температуре добавляли метансульфонилхлорид (26,8 мг, 0,234 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 45 мин. Затем добавляли еще 1 экв MsCl (13,5 мг), продолжали перемешивать при 0°C в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (97 мг, 0,703 ммоль) с последующим добавлением пирролидин-3-ола (102 мг, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч, затем реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и реакционную смесь фильтровали. Сырой фильтрат очищали ВЭЖХ с разделением по массе с получением указанного в заголовке соединения (56,6 мг, 0,063 ммоль, выход 54,0%). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А=10 mM бикарбонат аммония в H₂O, доведенный аммиаком до pH 10, В=MeCN В%: 15-55. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ

ppm 12,84 (шир. с, 2H) 7,92-8,06 (м, 2H) 7,61-7,69 (м, 2H) 7,23-7,44 (м, 4H), 6,46-6,61 (м, 2H), 5,72-5,96 (м, 2H), 4,91 (дд, $J=13,05$, 4,18 Гц, 4H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,52 (кв, $J=7,18$ Гц, 4H), 4,12 (шир. с, 1H), 3,97 (т, $J=5,96$ Гц, 2H), 3,35 (шир.с, 2H), 2,54-2,65 (м, 1H), 2,33-2,47 (м, 4H), 2,26 (шир.с, 2H), 2,12 (д, $J=8,36$ Гц, 6H) 1,81-1,96 (м, 1H) 1,60-1,76 (м, 2H) 1,46 (дд, $J=8,24$, 4,69 Гц, 1H), 1,19-1,37 (м, 6H); ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,72 мин, $[M+H]^+=850,9$.

Пример 43

(E)-1-((E)-4-((E)-5-Карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имин)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

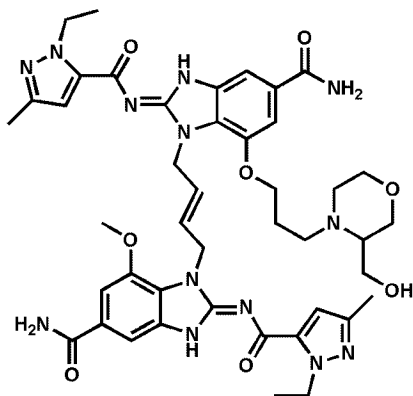


К раствору (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (80 мг, 0,098 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЕА (0,136 мл, 0,979 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем при этой температуре добавляли метансульфоновый ангидрид (51,1 мг, 0,294 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 45 мин. Затем к реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (200 мг, 1,447 ммоль) с последующим добавлением 2-(пиперазин-1-ил)этан-1-ола (127 мг, 0,979 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в

течение 1 ч и при 50°C в течение ночи, затем реакционной смеси давали охладиться до при комнатной температуры и фильтровали. Сырой фильтрат ВЭЖХ с разделением по массе. Собирали желаемые пики MW. Удаляли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (45,1 мг, 0,051 ммоль, выход 51,6%). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А=10 мМ бикарбонат аммония в H₂O, доведенный аммиаком до pH 10, В=MeCN В%: 15-55. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (шир.с, 2H), 7,98 (шир.с, 2H), 7,61-7,71 (м, 2H), 7,21-7,45 (м, 4H) 6,47-4,65 (м, 4H), 4,34 (шир. с, 1H), 3,91 (т, J=5,96 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,44 (кв, J=6,08 Гц, 2H), 2,18-2,93 (м, 10H), 2,14 (с, 3H) 1,57-1,70 (м, 2H), 1,29 (кв, J=7,10 Гц, 6H); ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,66 мин, [M+H]⁺=893,4.

Пример 44

(E)-1-((E)-4-((E)-5-Карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-(3-(гидроксиметил)морфолино)пропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат

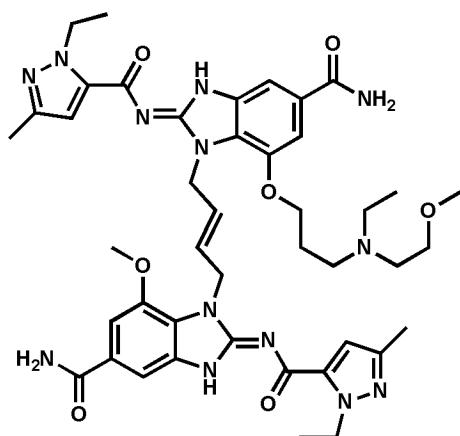


К раствору (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (100 мг, 0,122 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли TEA (0,20 мл, 1,435 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли метансульфонилхлорид (28,0 мг, 0,245 ммоль) при этой

температуре. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Затем добавляли еще 1 экв MsCl , продолжали перемешивать при 0°C еще 3 ч. Затем к реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (85 мг, 0,612 ммоль) с последующим добавлением морфолин-3-илметанола (86 мг, 0,734 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи, затем реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали. Сырой фильтрат ВЭЖХ с разделением по массе с получением указанного в заголовке соединения (13,1 мг, 9,66%). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А= H_2O (0,1% ТФК), В= MeCN (0,1% ТФК) В%: 15-55. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,49-13,47 (м, 1H), 9,64 (шир.с, 1H), 7,99 (д, $J=9,89$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=7,60$ Гц, 2H), 7,40 (шир. с, 2H), 7,31 (д, $J=8,11$ Гц, 2H), 6,54 (д, $J=1,77$ Гц, 2H), 5,70-5,85 (м, 2H) 5,01 (м, 6H), 4,54 (дд, $J=6,72, 3,68$ Гц, 4H) 3,84-4,13 (м, 5H) 3,73-3,81 (м, 1H) 3,54-3,66 (м, 2H) 3,43 (м, (м, 5H), 2,12; ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,72 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=880,5$.

Пример 45

(E)-1-((E)-4-((E)-5-Карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-(этил(2-метоксиэтил)амино)пропокси)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имин)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

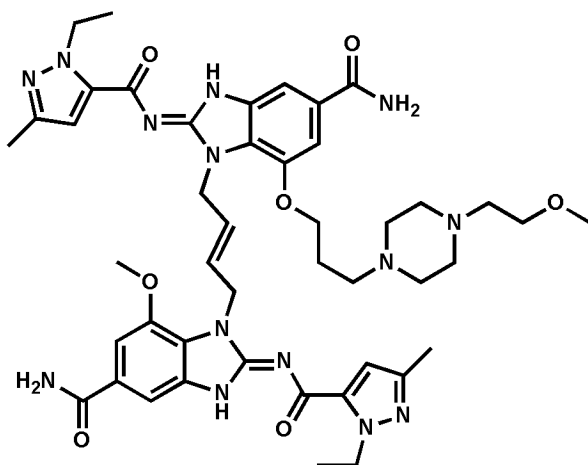


К раствору (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-

карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид гидрохлорида (100 мг, 0,122 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЕА (0,171 мл, 1,224 ммоль) при комнатной температуре. При этой температуре добавляли метансульфоновый ангидрид (42,6 мг, 0,245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Затем добавляли еще 1 экв метансульфонового ангидрида, продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавляли K_2CO_3 (169 мг, 1,224 ммоль), с последующим добавлением N-этил-2-метоксиэтан-1-амин (126 мг, 1,224 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке, затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Сырой фильтрат очищали ВЭЖХ с разделением по массе (2 инъектирования). Собирали желаемые пики MW и удаляли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (21,1 мг, 0,024 ммоль, выход 19,52%). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А=10 mM бикарбонат аммония в H_2O , доведенный аммиаком до pH 10, В=MeCN В%: 15-55. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 12,81 (шир.с, 2H), 7,98 (шир.с, 2H), 7,59-7,71 (м, 2H), 7,24-7,42 (м, 4H) 6,46 (м, 2H), 5,75-5,94 (м, 2H), 4,92 (дд, J=16,73, 4,06 Гц, 4H), 4,47-4,42 (м, 4H), 3,96 (т, J=5,83 Гц, 2 H), 3,72 (с, 3H) 3,24 (т, J=6,08 Гц, 2H) 3,11 (с, 3H), 2,41 (т, J=5,96 Гц, 4H), 2,34 (кв, J=7,10 Гц, 2 H), 2,12 (д, J=10,39 Гц, 6H), 1,55-1,66 (м, 2H), 1,29 (кв, J=7,10 Гц, 6H) 0,82 (т, J=6,97 Гц, 3H); ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,69 мин, $[M+H]^+=866,4$.

Пример 46

(E)-1-((E)-4-((E)-5-Карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат

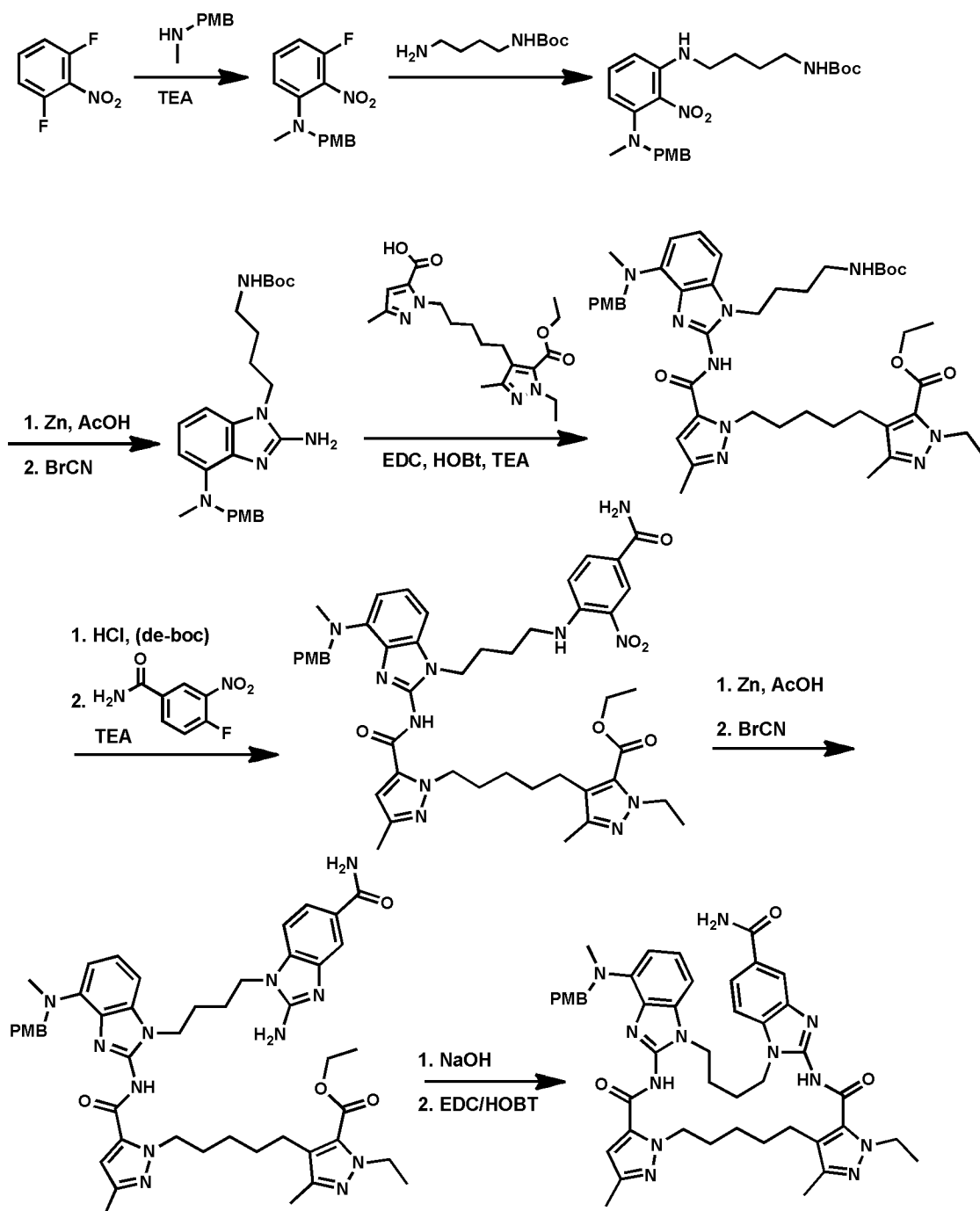


К раствору (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо гидрохлорида (100 мг, 0,122 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли TEA (0,171 мл, 1,224 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C. При этой температуре добавляли метансульфоновый ангидрид (42,6 мг, 0,245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Добавляли еще один экв MsCl, продолжали перемешивать при 0°C в течение 2 ч. Затем добавляли K₂CO₃ (85 мг, 0,612 ммоль) с последующим добавлением 1-(2-метоксиэтил)пиперазина (176 мг, 1,224 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Сырой фильтрат ВЭЖХ с разделением по массе. Собирали желаемые пики MW и удаляли растворитель с получением указанного в заголовке соединения (39,6 мг, 0,032 ммоль, выход 25,9%). Анализ ВЭЖХ проводили на колонке XSELECT SCH C18. Элюенты: А=H₂O (0,1% ТФК), В=MeCN (0,1% ТФК) В%: 15-55. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,90 (шир.с, 2H) 8,00 (д, J=9,89 Гц, 2H) 7,66 (с, 2H), 7,40 (д, J=4,06 Гц, 2H), 7,22-7,35 (м, 2H), 6,53 (д, J=4,06 Гц, 2H), 5,70-5,89 (м, 2H), 4,91 (дд, J=9,63, 4,56 Гц, 4H), 4,53 (дд, J=7,10, 3,55 Гц, 6H), 3,94-4,04 (м, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,60 (д, J=4,06 Гц, 2H) 3,31 (с, 3H), 3,09-3,25, 5H), 2,86 (шир.с, 4H), 2,12 (д, J=5,07 Гц, 6H) 1,74-1,88 (м, 2H) 1,28 (тд, J=7,10, 3,30 Гц, 6H); ЖХ-МС метод К: время

удерживания=0,66 мин, $[M+H]^+=907,4$.

Пример 47

8-Этил-23-((4-метоксибензил) (метил) амино)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид

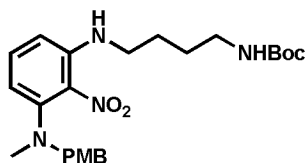


Стадия 1: 3-фтор-N-(4-метоксибензил)-N-метил-2-нитроанилин



Раствор 1-(4-метоксифенил)-N-метилметанамина (5,23 г, 34,6 ммоль) в CHCl_3 (20 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 1,3-дифтор-2-нитробензола (5,5 г, 34,6 ммоль) и TEA (5,78 мл, 41,5 ммоль) в CHCl_3 (250 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем нагревали до 50°C в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 , отделяли органический слой, водный слой экстрагировали DCM, и объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-12% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (8,5 г, 29,3 ммоль, выход 85%) в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,29-7,34 (м, 1H) 7,20 (д, $J=8,28$ Гц, 2H), 6,86-6,93 (м, 3H), 6,78 (т, $J=8,78$ Гц, 1H) 4,29 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,80 (с, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,28, $[\text{M}+\text{H}]^+=120,5$.

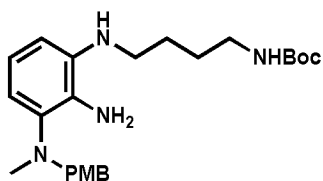
Стадия 2: трет-бутил (4-((3-((4-метоксибензил) (метил) амино) -2-нитрофенил) амино) бутил) карбамат



К раствору 3-фтор-N-(4-метоксибензил)-N-метил-2-нитроанилина (8,5 г, 29,3 ммоль) в N,N-диметилформолиде (DMF) (60 мл) добавляли трет-бутил(4-аминобутил)карбамат (8,27 г, 43,9 ммоль) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 10 мин; Затем добавляли K_2CO_3 (8,09 г, 58,6 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (200 мл) и последовательно промывали водой (300 мл), 5% раствором LiCl и насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и полученный остаток очищали

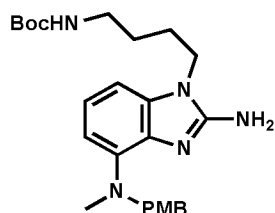
колоночной хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (10,68 г, 23,29 ммоль, выход 80%) в виде красного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 7,09-7,28 (м, 3H), 6,87 (д, $J=7,53$ Гц, 2H), 6,40 (шир.с, 1H), 6,29 (д, 7,03 Гц, 1H), 4,57 (шир.с, 1H), 4,32 (шир.с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,11-3,30 (м, 4H), 2,77 (шир.с, 1H) 1,67-1,79 (м, 2H) 1,55-1,67 (м, 2H) 1,47 (с, 9H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,37, $[\text{M}+\text{H}]^+=459,2$.

Стадия 3: трет-бутил (4-((2-амино-3-((4-метоксибензил) (метил) амино) фенил) амино) бутил) карбамат



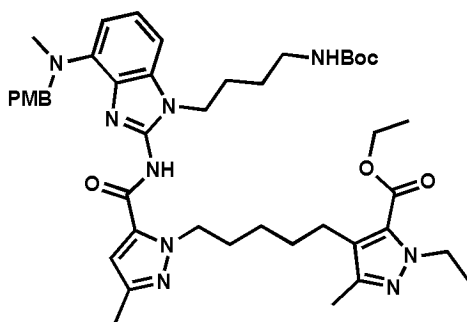
Цинк (4,66 г, 71,3 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору трет-бутил (4-((3-((4-метоксибензил) (метил) амино)-2-нитрофенил) амино) бутил) карбамата (10,9 г, 23,77 ммоль) в уксусной кислоте (200 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч и добавляли еще одну порцию цинка (4,66 г, 71,3 ммоль). Смесь перемешивали еще 30 мин. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (200 мл), промывали 15% раствором K_2CO_3 и насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (9,95 г, 23,22 ммоль, выход 98%) в виде коричневой пены, которую использовали на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,24 (д, $J=8,53$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J=8,28$ Гц, 2H), 6,66-6,73 (м, 1H), 6,57-6,63, 1H), 6,47 (д, $J=7,78$ Гц, 1H), 3,90 (с, 2H) 3,78 (с, 3H), 3,13 (дт, $J=13,30$, 6,65 Гц, 4H), 2,53 (с, 3H), 1,58-1,76 (м, 4H) 1,45 (с, 9H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,00, $[\text{M}+\text{H}]^+=429,2$.

Стадия 4: трет-бутил (4-(2-амино-4-((4-метоксибензил) (метил) амино)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бутил) карбамат гидробромид



трет-Бутил (4-амино-3-((4-метоксибензил) (метил) амино) фенил) амино)бутил) карбамат (9,95 г, 23,22 ммоль) растворяли в метаноле (80 мл), добавляли цианогенбромид (4,64 мл, 23,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, концентрировали в вакууме до примерно 1/4 исходного объема и добавляли MeCN (50 мл) и толуол (50 мл). Смесь концентрировали досуха и высушивали в вакууме в течение 16 ч с получением указанного в заголовке соединения (12,54 г, количественный выход) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,04, $[M+H]^+=454,2$.

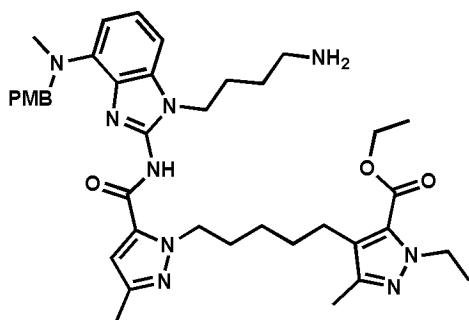
Стадия 5: этил 4-(5-(5-((1-(4-((трет-бутоксикарбонил) амино)бутил)-4-((4-метоксибензил) (метил) амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил) пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат



Смесь 1-(5-(5-(этоксикарбонил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил) пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (1 г, 2,66 ммоль), трет-бутил (4-(2-амино-4-((4-метоксибензил) (метил) амино)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил) карбамата гидробромида (1,704 г, 3,19 ммоль), TEA (1,111 мл, 7,97 ммоль), EDC (0,622 г, 3,45 ммоль) и HOBT (0,610 г, 3,98 ммоль) в NMP (25 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , 5% раствором LiCl и насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над

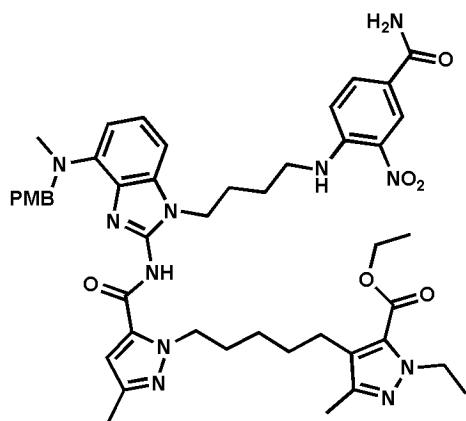
Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-45% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 1,601 ммоль, выход 60,3%) в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,56, $[\text{M}+\text{H}]^+=812,6$.

Стадия 6: этил 4-(5-(5-((1-(4-аминобутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат дигидрохлорид



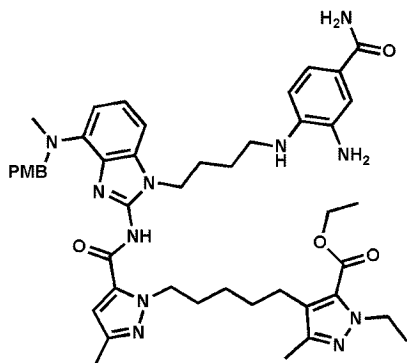
4 Н раствор HCl (2,232 мл, 8,93 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил 4-(5-(5-((1-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,45 г, 1,786 ммоль) в метаноле (15 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме примерно до 1/5 исходного объема и добавляли MeCN (10 мл) и толуол (10 мл). Смесь концентрировали досуха и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,45 г, 1,792 ммоль, выход 100%) в виде оранжево-красного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. Предположительно количественный выход. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,19, $[\text{M}+\text{H}]^+=712,6$.

Стадия 7: этил 4-(5-(5-((1-(4-((4-карбамоил-2-нитрофенил)амино)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат



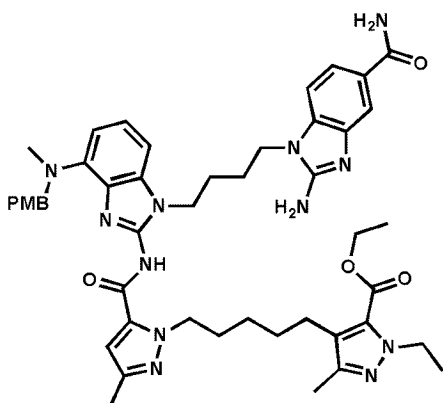
К раствору этил 4-(5-(5-((1-(4-аминобутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата дигидрохлорида (100 мг, 0,124 ммоль) в ДМСО (1 мл) добавляли TEA (0,086 мл, 0,618 ммоль) с последующим добавлением 4-фенил-3-нитробензамида (22,76 мг, 0,132 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, трижды экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным раствором соли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (смесь EtOH/EtOAc 0-5%) с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 0,084 ммоль, выход 68,3%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 8,69 (с, 1H) 7,91 (д, J=9,03 Гц, 1H), 7,18-7,31 (м, 3H) 7,09 (д, J=8,03 Гц, 1H), 6,96 (д, J=9,04 Гц, 1H), 6,82-6,92 (м, 3H), 6,66 (с, 1H), 4,65 (т, J=6,53 Гц, 2H), 4,20-4,43 (м, 8H), 3,76 (с, 3H), 3,48 (т, J=6,27 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,59 (т, J=7,40 Гц, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,11 (с, (м, 2H) 1,22-1,55 (м, 2H), 1,22-1,35 (м, 9H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,41, [M+H]⁺=877,5.

Стадия 8: этил 4-(5-(5-((1-(4-карбамоилфенил)амино)бутил)-4-((4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат



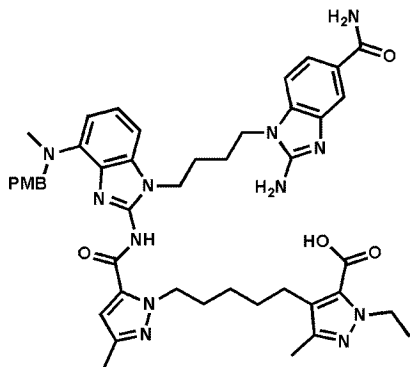
Цинк (0,240 г, 3,66 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору этил 4-(5-(5-((1-(4-((4-карбамоил-2-нитрофенил) амино)бутил)-4-((4-метоксибензил) (метил) амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил) пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (1,07 г, 1,221 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли еще одну порцию цинка (0,240 г, 3,66 ммоль). Смесь перемешивали еще 30 мин, твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM (50 мл) и промывали 15% раствором K_2CO_3 и затем насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г, 1,244 ммоль) в виде коричневой пены, которую использовали на следующей стадии без очистки. Предположительно количественный выход. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,29, $[M+H]^+=847,6$.

Стадия 9: этил 4-(5-(5-((1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-4-((4-метоксибензил) (метил) амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил) карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил) пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат



Этил 4-(5-(5-((1-(4-(2-амино-4-карбамоилфенил)амино)бутил)-4-(4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилат (1,03 г, 1,277 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли цианогенбромид (0,243 мл, 1,217 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в 10% растворе MeOH в DCM (100 мл) и промывали 10% раствором K₂CO₃ и насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (2M раствор NH₃ в смеси MeOH/DCM 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (870 мг, 0,999 ммоль, выход 82%) в виде светло-фиолетовой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,75 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,18-7,99 (м, 3H), 7,15 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,28 Гц, 1H), 6,81-6,93 (м, 3H), 6,65 (с, 1H), 4,62 (т, J=6,65 Гц, 2H), 4,19-4,41 (м, 8H) 4,03-4,13 (м, 2 H), 3,75 (с, 3H), 3,37 (с, 1H), 2,88 (с, 3H) 2,58 (т, J=7,40 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H) 2,10 (с, 3H), 1,77-2,00 (м, 6H), 1,42-1,54 (м, 2H), 1,27 (т, J=7,03 Гц, 9H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,20, [M+H]⁺=872,5.

Стадия 10: 4-(5-(5-((1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-4-(4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновая кислота

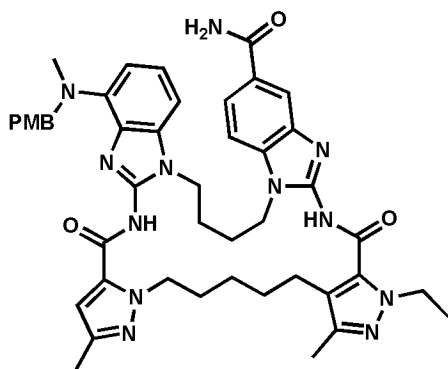


К суспензии этил 4-(5-(5-((1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-4-(4-метоксибензил)(метил)амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)

пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (870 мг, 0,999 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли NaOH (4,99 мл, 4,99 ммоль) и полученный прозрачный гомогенный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли метанол (8 мл) с последующим добавлением по каплям 1 М раствора HCl (5 мл). Смесь концентрировали для удаления большей части метанола и добавляли воду. Частицы отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе и затем высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (782 мг, 0,928 ммоль, выход 93%) в виде светло-розового твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7,83 (шир.с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,07 Гц, 1H), 7,01-7,22 (м, 7H) 6,84 (д, J=8,31 Гц, 2H), 6,67 (шир. с, 1H), 4,42 (шир. с, 2H), 4,34 (кв, J=7,09 Гц, 2H), 4,12 (шир.с, 2H), 3,97-4,06 (м, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,52-2,56 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,81 (шир.с, 2 H) 1,70 (д, J=6,36 Гц, 4H), 1,34-1,46 (м, 2H), 1,14-1,27 (м, 6H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод E): время удерживания=1,02, [M+H]⁺=843,5.

Пример 47

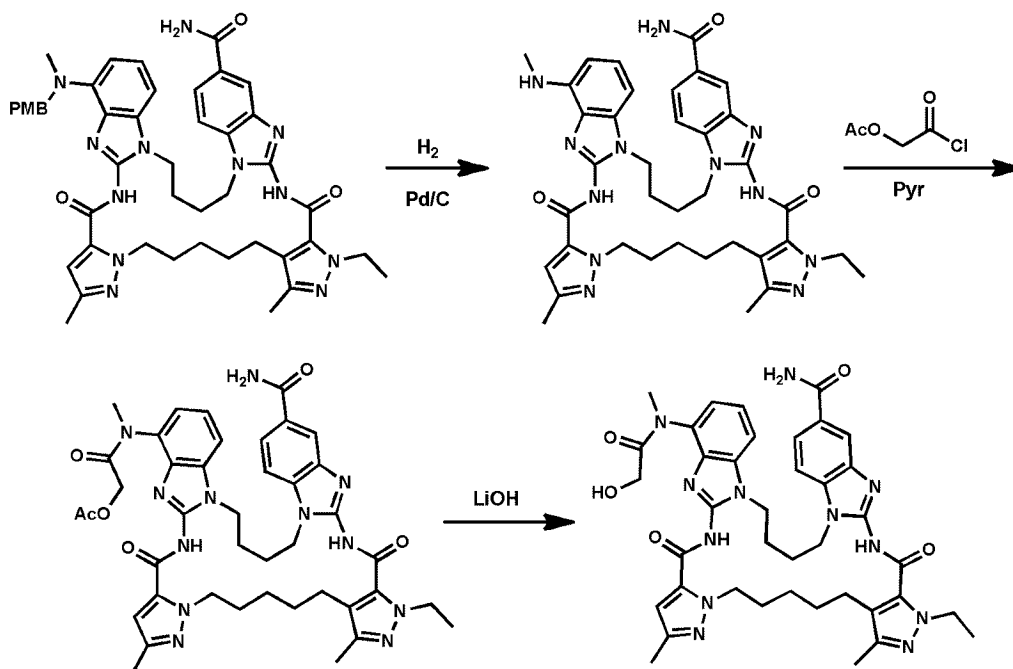
8-Этил-23-((4-метоксибензил) (метил) амино)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазабициклогенэйкозин-3-карбоксамид



Раствор 4-(5-(5-((1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-4-((4-метоксибензил) (метил) амино)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (200 мг, 0,377 ммоль) в ДМФА (5 мл) медленно добавляли (8 ч) шприцевым насосом

к смеси 1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ола (64,1 мг, 0,475 ммоль), DMAP (2,90 мг, 0,024 ммоль) и EDC (68,2 мг, 0,356 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 60°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали еще 24 ч, концентрировали в вакууме и остаток растворяли в 10% растворе MeOH в DCM. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь экстрагировали 10% раствором MeOH в DCM. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором соли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (2М раствор NH₃ в смеси MeOH/DCM 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 0,048 ммоль, выход 20,44%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,88 (с, 2H) 8,02 (д, J=1,47 Гц, 2H), 7,82 (д, J=8,56 Гц, 1H) 7,49-7,65 (м, 1 H), 7,38 (шир. с, 1H), 7,20 (шир.с, 3H), 6,85 (шир.с, 3H), 6,50-6,64 (м, 1H), 4,54-5,18 (м, 3H) 4,48 (д, J=7,09 Гц, 2H), 4,20 (шир.с, 5H), 3,71 (с, 3H), 2,72-2,91 (м, 5H), 2,18 (шир. с, 3H), 1,77-1,97 (м, 6H), 1,49 (шир. с, 2H), 1,30 (т, J=7,09 Гц, 5H). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,18, [M+H]⁺=825,8.

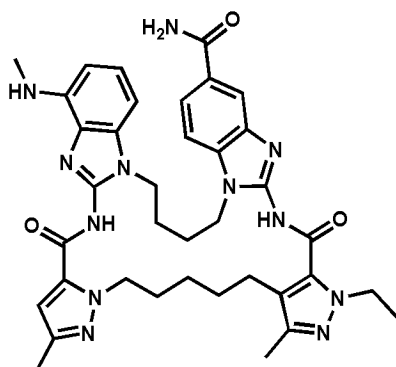
Примеры 48-50



Пример 48

8-Этил-10,18-диметил-23-(метиламино)-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]

имидазо [1,2-а]бензо [4,5]имидазо [2,1-р] дипиразоло [5,1-е:4',3'-1] [1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид

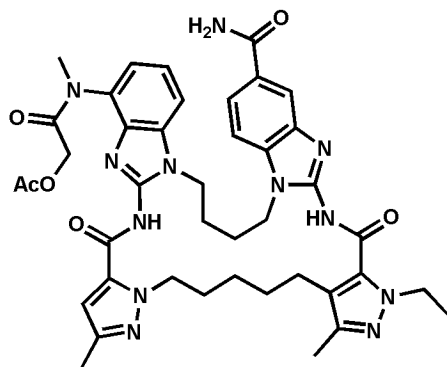


Pd-C (0,258 г, 0,242 ммоль) добавляли к раствору 8-этил-23-((4-метоксибензил) (метил) амино)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо [4,5]имидазо [1,2-а]бензо [4,5]имидазо [2,1-р] дипиразоло [5,1-е:4',3'-1] [1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид (2,0 г, 2,424 ммоль) в MeOH (20 мл) и DCM (20 мл). Колбу продували азотом, затем водородом и смесь перемешивали в атмосфере водорода. Через 8 ч Pd/C отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества, которое промывали MeOH с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г, 1,773 ммоль, выход 73,2%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,86 (шир. с, 1H) 12,53 (шир.с, 1H), 8,02 (шир.с, 1H), 7,99 (шир.с, H), 7,81 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,34 (шир.с, 1H), 7,13 (т, $J=7,70$ Гц, 1H), 6,83 д, $J=7,82$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=4,16$ Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,41 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 4,75 (шир.с, 2H), 4,48 (д, $J=6,85$ Гц, 2H), 4,22 (шир.с, 4H), 2,82 (д, $J=3,91$ Гц, 5H) 2,16 (шир.с, 3H), 2,09 (шир.с, 3H), 1,90 (шир.с, 4H), 1,81 (шир. с, 2H), 1,49 (шир.с, 2H), 1,38 (шир. с, 2H) 1,30 (т, $J=6,85$ Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,01, $[\text{M}+\text{H}]^+=705,5$.

Пример 49

2-((3-Карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо [4,5]имидазо [1,2-а]бензо [4,5]имидазо [2,1-р] дипиразоло [5,1-е:4',3'-1] [1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-23-ил) (метил) амино)-2-

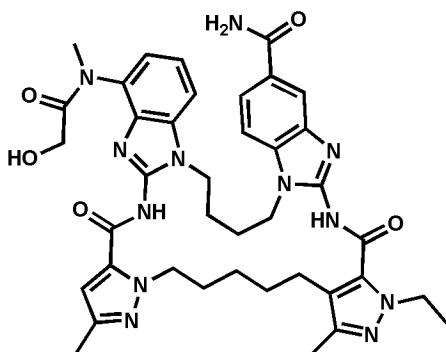
оксоэтилацетат



2-Хлор-2-оксоэтилацетат (0,069 мл, 0,638 ммоль) добавляли к суспензии 8-этил-10,18-диметил-23-(метиламино)-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-3-карбоксамид (300 мг, 0,426 ммоль) в пиридине (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали и остаток растворяли в 10% растворе MeOH в DCM (100 мл) и промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (2М раствор NH₃ в смеси MeOH/DCM 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (198 мг, 0,246 ммоль, выход 57,8%) в виде светло-розового твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,97 (с, 1H) 7,86 (д, J=8,28 Гц, 1H) 7,59 (д, J=6,78 Гц, 1H) 7,38-7,53 (м, 2H), 7,34 (д, J=7,78 Гц, 1H), 6,60-6,75 (м, 1H), 4,76 (шир.с, 2H), 4,48-4,60 (м, 3H), 4,31 (шир.с, 5H), 3,54 (шир.с, 1H), 3,36 (с, 2H), 2,89 (шир.с, 2H), 2,26 (шир.с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,04 (шир.с, 6H), 1,96 (с, 1H), 1,88 (д, J=6,53 Гц, 2H) 1,60 (шир.с, 2H), 1,33-1,49 (м, 5H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,94, [M+H]⁺=805,6.

Пример 50

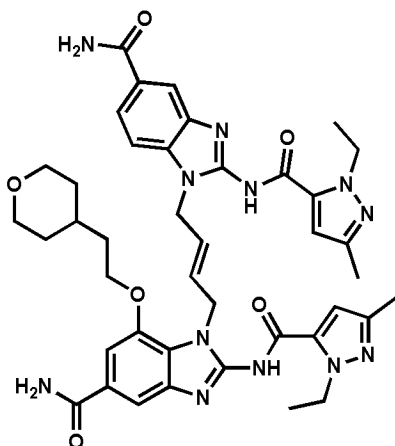
8-Этил-23-(2-гидрокси-N-метилацетамидо)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-3-карбоксамид



К раствору 2-((3-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-23-ил)(метил)амино)-2-оксоэтилацетата (132 мг, 0,164 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли гидроксид лития (1,640 мл, 1,640 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч к суспензии добавляли 1,64 мл 1 М раствора HCl с получением прозрачного раствора. Большую часть MeOH удаляли в вакууме, добавляли воду и твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали водой, высушивали на воздухе и затем высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (119 мг, 0,156 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,87 (с, 2H), 7,93-8,06 (м, 2H), 7,83 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,50-7,71 (м, 2H), 7,35 (шир. с, 2H), 7,25 (д, J=7,09 Гц, 1H), 6,56 (шир. с, 1H), 4,54-4,88 (м, 3H), 4,49 (кв, J=7,01 Гц, 2 H), 4,24 (шир.с, 5H), 3,49-3,88 (м, 2H), 3,22 (шир.с, 2H), 2,82 (шир., 2H), 2,16 (шир.) 2,10 (с, 3H) 1,69-2,02 (м, 6H) 1,50 (шир. с, 2H) 1,31 (т, J=7,09 Гц, 5H); ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,88 мин, [M+H]⁺=763,6.

Пример 51

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

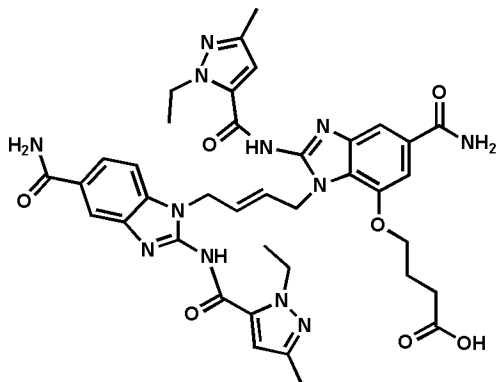


Пример 51 можно получить согласно способу 14 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: смесь 4-(2-бромэтил) тетрагидро-2H-пирана (12,54 мг, 0,065 ммоль), (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо [d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-гидрокси-1H-бензо [d]имидазол-5-карбоксамид (45 мг, 0,065 ммоль) и карбоната калия (22,44 мг, 0,162 ммоль) нагревали в течение 3 ч при 85°C в ДМСО (650 мкл) и NMP (650 мкл), затем охлаждали. Остаток очищали кислотной обращеннофазовой хроматографией (5-50% в 0,1% ТФК в MeCN до 0,1% ТФК в воде, колонка Phenomenex Eclipse C18, 50 мм × 30 мм, 20-мин градиент). Чистые фракции распределяли между EtOAc и водным насыщенным бикарбонатом натрия, отделяли органический слой, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, выход 15,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 600 МГц): δ ppm 12,83 (шир.с, 2H), 7,97-8,00 (м, 1H), 7,93 (шир.с, 2H), 7,69 (дд, J=8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (шир.д, J=11,4 Гц, 2H), 7,29 (с, 1H) 6,55 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,96-6,02 (м, 1H), 5,70-5,79 (м, 1H), 4,93 (шир.д, J=5,0 Гц, 2H), 4,82 (шир.д, J=5,3 Гц, 2H), 4,49-4,58 (м, 4H), 3,96 (шир.т, J=6,7 Гц, 2H), 3,75 (шир.д, J=11,2, 2,9 Гц, 2H), 3,16-3,23 (м, 2H), 2,12 (д, J=12,7 Гц, 6H), 1,50-1,53 (м, 1H), 1,45-1,49 (м, 2H), 1,43 (шир.д, J=11,9 Гц, 2H), 1,28 (м, 6H), 1,08 (шир.дд, J=12,0, 3,6 Гц, 2H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод К): время

удерживания=0,90 мин, $[M+H]^+=805,5$.

Пример 52

(E)-4-((5-Карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутановая кислота

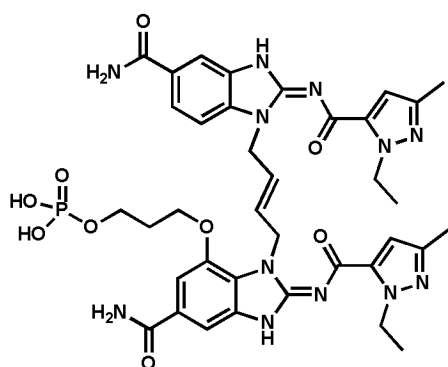


Пример 24 можно получить согласно комбинации способа 14 и 16 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: метил (E)-4-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутаноат (40 мг, 0,050 ммоль) растворяли в MeOH и ТГФ (по 1 мл каждого) и добавляли гидроксид натрия (101 мкл, 0,505 ммоль, 5 Н раствор), и смесь перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь распределяли между EtOAc и 10% водным раствором гидросульфата калия. Полученную липкую гелевую смесь выпаривали почти досуха, растворяли в 2 мл MeOH с водным раствором гидроксида натрия (5 Н раствор) для растворения. Остаток очищали основной обращеннофазовой хроматографией (10-55% в 0,1% NH₄OH в воде до MeCN, колонка Phenomenex Gemini C18 110A, 50 мм × 30 мм, 10-мин градиент). Чистые фракции собирали и продукт выделяли концентрированием в вакууме, затем высушивали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 8,45-8,76 (м, 1H), 7,85-8,12 (м, 1H), 7,49-7,78 (м, 2H), 6,92-7,30 (м, 2

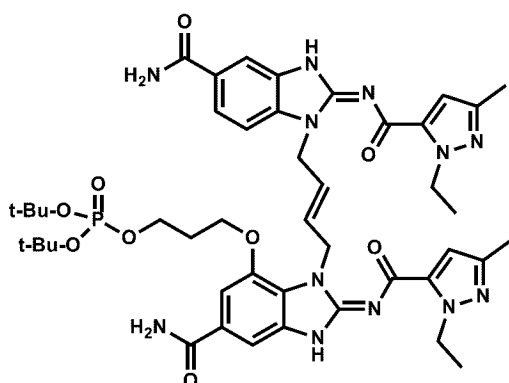
(M, 1H), 4,45-4,66 (m, 5H), 3,91-4,166 (m, 4H) H), 3,6 (кв, J=6,3 Гц, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,18 (с, 6H), 1,29 (кв, J=6,1 Гц, 4H), 1,13 (т, J=6,1 Гц, 6H); ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,75 мин, [M+H]⁺=779,4.

Пример 53

3-((Z)-6-Карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропилдигидрофосфат дигидрохлорид



Стадия 1: дитрет-бутил(3-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропил)фосфат

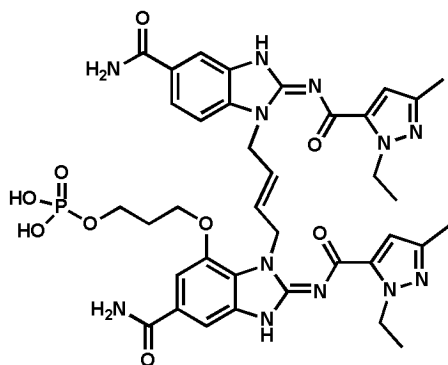


(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ин-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (100 мг, 0,133 ммоль) суспендировали в ДМФА (1 мл), добавляли 2H-тетразол в MeCN

(1,480 мл, 0,666 ммоль) и смесь концентрировали на роторном испарителе для удаления MeCN. Реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной водой, затем добавляли раствор ди-трет-бутилдиизопропилфосфорамидита (148 мг, 0,533 ммоль) в ДМФА (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, медленно подогрели до комнатной температуры и оставляли на ночь на 16 ч, затем охлаждали на бане с ледяной водой и добавляли дополнительное количество 2 экв 2Н-тетразола в MeCN и 2 экв ди-трет-бутилдиизопропилфосфорамидитата и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли дополнительно 2 экв 2Н-тетразола в MeCN и 2 экв ди-трет-бутилдиизопропилфосфорамидитата и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной водой, добавляли H₂O₂ (0,272 мл, 2,66 ммоль, 30%) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл), содержащую смесь NaHCO₃ и Na₂S₂O₃ (1:1, 2М, 1 мл). Липкую пасту отфильтровывали, промывали водой и высушивали на фильтре в течение 2 суток. Остаток растворяли в ТГФ, объединяли с экстрактами из фильтрата с использованием смеси 3:1 CHCl₃:EtOH, органические слои высушивали над MgSO₄, концентрировали, высушивали на силикагеле (колонка 12 г) и очищали хроматографией на силикагеле с использованием смеси 1-10% MeOH в DCM (+ 1% NH₄OH) в течение 5 мин, затем 10% в течение 15 мин с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 0,024 ммоль, выход 18,31%) в виде белого твердого вещества. Соединение использовали на последующей стадии непосредственно без очистки. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод I): время удерживания=1,03 мин, [M+H]⁺=943,3.

Пример 53

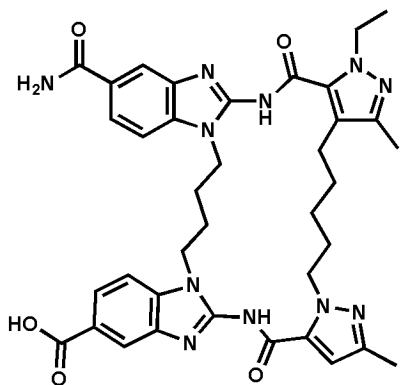
3-((Z)-6-Карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропилдигидрофосфат дигидрохлорид



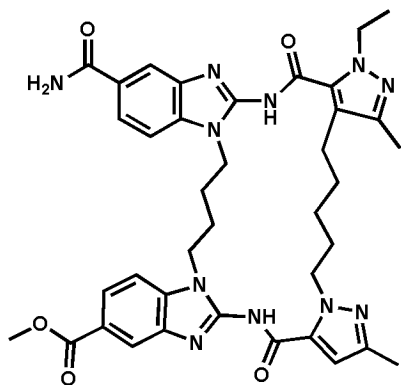
Ди-трет-бутил (3-((Z)-6-карбамоил-3-((E)-4-((Z)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)пропил)фосфат (22 мг, 0,023 ммоль) суспендировали в диоксане (1 мл), добавляли 3M раствор HCl в СРМЕ (0,156 мл, 0,467 ммоль при комнатной температуре). Через 2 ч добавляли диэтиловый эфир (50 мл), осадок отфильтровывали в атмосфере азота, промывали диэтиловым эфиром, высушивали в вакуумной печи при 40°C в течение 2 ч с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 0,020 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,83 (шир.с, 2H), 7,92-8,05 (м, 4H), 7,73 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,64-7,67 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,30-7,39 (м, 4H), 6,55 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,02 (дт, J=15,4, 5,5 Гц, 1H), 5,62-5,77 (м, 1H), 4,95 (шир.д, J=4,8 Гц, 3H), 4,83 (шир.д, J=5,4 Гц, 3H), 4,44-4,59 (м, 9H), 4,15 (шир.т, J=6,1 Гц, 5H), 3,94-3,99 (м, 4H), 2,11 (с, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,96 (квин, J=6,0 Гц, 3H), 1,25 (квинт, J=7,3 Гц, 8H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод I): время удерживания=0,64 мин, [M+H]⁺=831,2.

Пример 54

3-Карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-24-карбоновая кислота



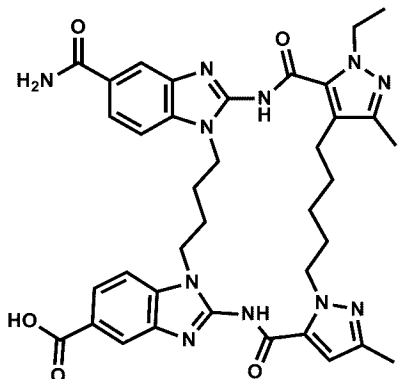
Стадия 1: метил 3-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксилат



Пример 54 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к суспензии 24-циано-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид (900 мг, 1,284 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли эфират трифторида бора (0,814 мл, 6,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч, затем концентрировали в вакууме и выливали в ледяную воду. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 0,818 ммоль, выход 63,7%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,406 мин, $[M+H]^+=733,7$.

Пример 54

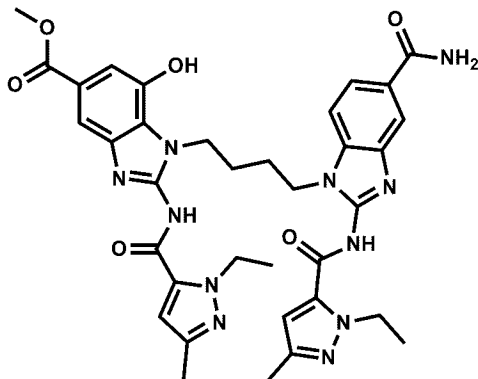
3-Карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-24-карбоновая кислота



К суспензии метил 3-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-24-карбоксилата (420 мг, 0,572 ммоль) в MeOH (15 мл) и воде (15 мл) добавляли NaOH (229 мг, 5,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), подкисляли 2 Н раствором HCl до pH=3 и осадок собирали фильтрованием с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка OBD Gemini Prep C18, 5 мкм силикагель, диаметр 21,2 мм, длина 150 мм), используя в качестве элюентов смеси воды со снижающейся полярностью (содержащие 0,1% ТФУ) и MeCN. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 0,244 ммоль, выход 46,1%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (с, 1H), 8,13 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71-7,52, 3H), 7,45 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,51 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 4,36 (т, J=7,0 Гц, 2H), 4,17, 2H), 4,10 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,65 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,10 (т, J=9,2 Гц, 6H), 1,87-1,61 (м, 6H), 1,46 (с, 2H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,19 (с, 2H); ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,295 мин, [M+H]⁺=720,2.

Пример 55

Метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат дитрифторацетат

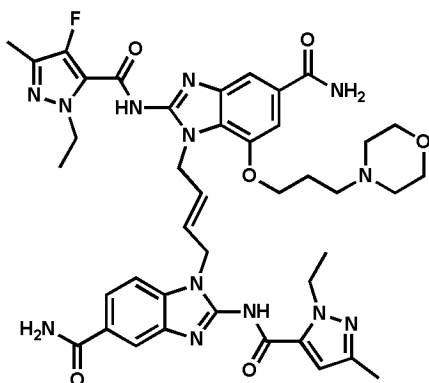


Пример 55 можно получить согласно способу 11 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: в круглодонной колбе емкостью 50 мл метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат (35 мг, 0,048 ммоль) перемешивали в DCM. Затем добавляли порциями трибромид бора (58,0 мкл, 0,058 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (примерно 18 ч), после чего реакцию гасили MeOH и реакционную смесь концентрировали в вакууме. Сырой продукт, содержащий оба метоксипроизводное и фенольное производное, очищали обращеннофазовой ВЭЖХ (автомат для работы с растворами Gilson 115, насос для водных жидкостей Gilson 333, насос для органических жидкостей Gilson 334, детектор Gilson UV/VIS-155, программное обеспечение Trilution v1.4. Колонка Luna: элюент ацетонитрил, 0,1% ТФК/вода, градиент 0-20%. Целевые фракции объединяли и высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 5,07 мкмоль, выход 10,47%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,62-13,04 (м, 2H) 10,69 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,72-7,82 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,34 (д, J=2,27 Гц, 2H), 6,59 (с, 2H), 4,57 (дд, J=6,82,

4,04 Гц, 5H), 4,44 (шир.с, 3H), 3,80-3,90 (м, 3H), 2,10 (д, J=4,55 Гц, 6H), 1,89 (шир.с, 4H), 1,31 (т, J=7,07 Гц, 6H), ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,87 мин, [M+H]⁺=710,6.

Пример 56

(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

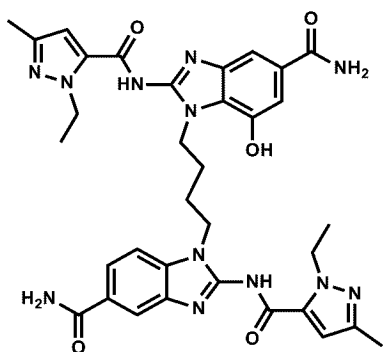


Пример 56 можно получить согласно способу 20 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к суспензии (Е)-2-амино-1-(4-(5)карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (50 мг, 0,073 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли раствор 1-этил-3-фтор-4-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (31,5 мг, 0,183 ммоль), НОВt (16,8 мг, 0,110 ммоль), НАТУ (69,5 мг, 0,183 ммоль) и триэтиламина (0,04 мл, 0,3 ммоль) в ДМФА (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи, затем нагревали до 50°C в течение 30 мин. Добавляли воду и мутный раствор охлаждали в холодильнике до осаждения осадка. Твердое вещество собирали фильтрованием и очищали на силикагеле (колонка Isco силикагель 4 г), элюируя 0-20% MeOH в DCM с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 4,77 мкмоль, выход 6,5%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,81 (шир.с, 2H), 7,99-7,33 (м, 1H), 7,92-7,97 (м, 1H), 7,67-7,73 (м, 1H), 7,64 (с, 4H), 7,30-7,44 (м, 4H), 6,53 (шир.

с, 1H), 5,93-6,04 (м, 1H), 5,68-5,82 (м, 1H), 4,90-4,97 (м, 2H), 4,76-4,84 (м, 2H), 4,45-4,57 (м, 4H), 3,98 (шир.с, 2H), 3,44-3,49 (м, 4H), 2,21-2,29 (м, 2H), 2,17-2,21 (м, 4H), 2,07-2,15 (м, 6H), 1,63-1,74 (м, 2H), 1,13-1,21 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод J): время удерживания=0,65 мин, [M+H]⁺=838,3.

Пример 57

1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат

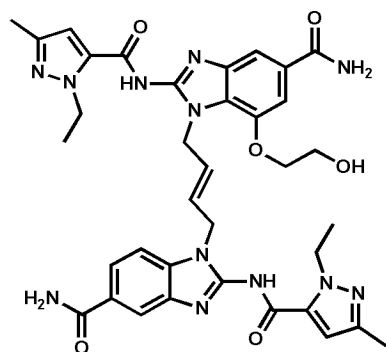


Пример 57 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду трифторацетату (17 мг, 0,018 ммоль) в DCM (2 мл) при -78°C добавляли 1 М раствор VBr₃ в DCM (50 мкл, 0,050 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь подогревали до комнатной температуры, и анализ ЖХ-МС показал окончание реакции. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли еще 100 мкл 1 М раствора VBr₃ в DCM. Реакционной смеси давали медленно подогреться до комнатной температуры в течение 72 ч, возвращали к температуре 0°C, затем добавляли еще 100 мкл 1 М раствора VBr₃ в DCM. Еще через 24 ч добавляли MeOH (2 мл) и реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали обращеннофазовой ВЭЖХ, элюируя 20-45% MeCN в H₂O (0,1% ТФК), с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 0,01 ммоль, выход 55%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,80 (шир. с, 1H),

10,48 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,27 Гц, 2H), 7,83 (шир.с, 1H), 7,75 (дд, J=8,36, 1,52 Гц, 1H), 7,83 (шир.с, 1H), 7,75 (дд, J=8,36, 1,52 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,36 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,34 (шир.с, 1H), 7,14 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,58 (д, J=9,63 Гц, 2H), 4,49-4,65 (м, 4H), 4,43 (т, J=6,40 Гц, 2H), 4,27 (т, J=7,00 Гц, 2H), 2,10 (д, J=6,34 Гц, 6H), 1,82-1,95 (м, 4H), 1,30 (тд, J=7,03, 3,68 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,78 мин, [M+H]⁺=695,4.

Пример 58

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-гидроксиэтокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

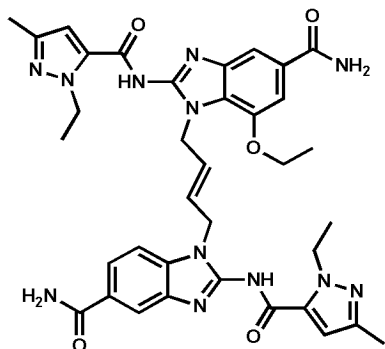


Пример 58 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-метоксиэтокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду (300 мг, 0,400 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли VBr₃ (501 мг, 2,00 ммоль). Через 3 ч реакцию гасили водой (5 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Данное твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 0,029 ммоль, выход 7%) в виде серого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,83 (с, 2H), 7,97 (д, J=12,2 Гц, 3H), 7,62-7,78 (м, 2H), 7,29-7,50 (м, 4H), 6,54 (д, J=14,1 Гц, 2H),

5,99 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 4,99 (с, 3H) с, 2H), 4,53 (д, J=6,8 Гц, 4H), 4,07 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,11 (с, 6H), 1,27 (с, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,333 мин, [M+H]⁺=737,1.

Пример 59

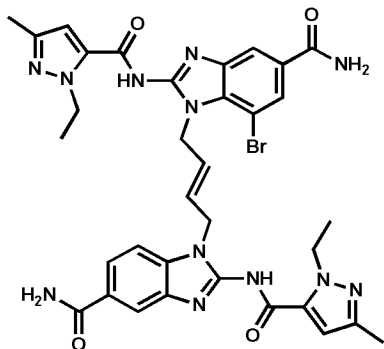
(Е)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-этокси-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Пример 59 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (58 мг, 0,38 ммоль) в NMP (3 мл) при комнатной температуре добавляли NATU (171 мг, 0,450 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,77 ммоль). Через 15 мин добавляли (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-этокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (65 мг, 0,15 ммоль) и смесь нагревали до 60°C. Через 16 ч добавляли воду и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Данное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 0,047 ммоль, выход 33%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,85 (с, 2H), 7,97 (д, J=11,7 Гц, 3H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=12,3, 3H), 6,55 (с, 2H), 5,91-6,02 (м, 1H), 5,78 (вв, J=13,3, 7,7 Гц, 1H), 4,94 (д, J=4,7 Гц, 2 Гц) H), 4,83 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,50-4,57 (м, 4H), 3,99-4,06 (с, 2H), 2,12 (д, J=3,8 Гц, 6H), 1,28 (дд, J=12,7, 6,9 Гц, 6H), 1,18 (т, J=6,9 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,382 мин, [M+H]⁺=721,2.

Пример 60

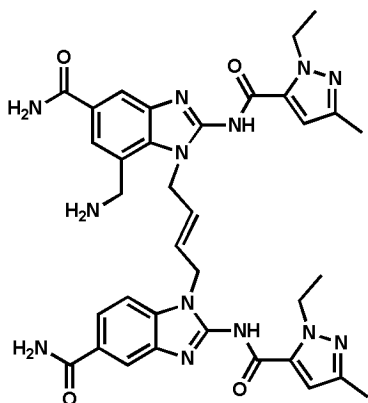
(Е)-7-Бром-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Пример 60 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (1,12 г, 7,28 ммоль), (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-бром-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (1,6 г, 3,3 ммоль), НАТУ (3,14 г, 8,28 ммоль) и триэтиламин (1,01 г, 9,93 ммоль) нагревали до 60°C в ДМФА (30 мл). Через 12 ч добавляли воду (5 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Данное вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 0,926 ммоль, выход 28%) в виде коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,05 (шир.с, 1Н), 12,80 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,91-8,00 (м, 4Н), 7,72 (д, J=8 Гц, 1Н), 7,43-7,47 (м, 2Н), 7,33 (с, 1Н), 6,54 (д, J=4 Гц, 2Н), 5,95-6,05 (м, 1Н), 5,60-5,70 (м, 1Н), 5,06-5,13 (м, 2Н), 4,75-4,81 (м, 2Н), 4,45-4,61 (м, 4Н), 2,12 (д, J=4 Гц, 6Н), 1,18-1,35 (м, 6Н); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,367 мин, [M+H]⁺=755,1.

Пример 61

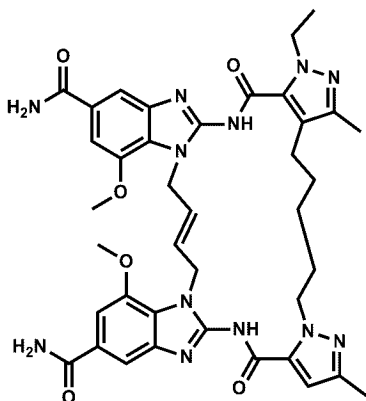
(Е)-7-(Аминометил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат



Пример 61 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к (Е)-трет-бутил ((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)метил)карбамату (410 мг, 0,509 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли 36,5% HCl (0,5 мл, 0,51 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C и концентрировали через 3 ч. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 11 мкмоль, выход 2%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 13,07-12,88 (м, 1H), 8,34 (с, 3H), 8,00 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,4, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,56 (д, J=15,5 Гц, 2H), 5,92 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,58 (д, J=16,0 Гц, 1H), 5,23-5,29 (м, 2H), 5,00 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,53 (дд, J=13,6, 6,6 Гц, 4H), 4,15 (д, 4,6 Гц, 2H), 2,12 (д, J=3,9 Гц, 6H), 1,28 (д, J=4,2 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,183 мин, [M+H]⁺=706,3.

Пример 62

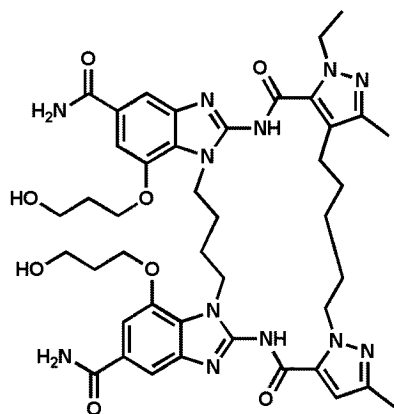
(Е)-8-Этил-1,26-диметокси-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид бис-трифторацетат



Пример 62 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к раствору 4-(5-(5-карбокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (37,5 мг, 0,108 ммоль), НАТУ (101 мг, 0,267 ммоль) и ТЕА (86 мкл, 0,62 ммоль) в ДМФА (4,1 мл) добавляли (Е)-4,4'-(бут-2-ен-1,4-диилбис(азандиил)бис(3-амино-5-метоксибензамид)дигидрохлорид (50 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и через 3 ч добавляли воду. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и очищали ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (1 мг, 1 мкмоль, выход 1%, низкий выход частично за счет нарушения функционирования порта инъектирования во время очистки ВЭЖХ). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 7,68 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,37 (д, J=4,56 Гц, 2H), 6,63 (с, 1H), 5,76 (д, J=12,67 Гц, 2H), 5,05 (д, J=12,93 Гц, 4H), 4,70 (шир.с, 2H), 4,46-4,57 (м, 2H), 3,72 (д, J=8,36 Гц, 6H), 2,81 (д, J=6,59 Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,86 (шир. с., 2H), 1,58 (шир. с, 2H), 0,89-0,96 (м, 5H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,91 мин, [M/2+H]⁺=389,5.

Пример 63

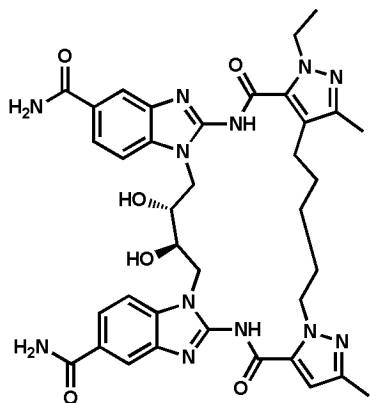
8-Этил-1,26-бис(3-гидроксипропокси)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тктрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид дигидрохлорид



Пример 63 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1,26-бис(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо [2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамиду (18 мг, 0,016 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) при 0°C добавляли 4 Н раствор HCl (0,025 мл, 0,099 ммоль). Через 60 мин полученный осадок собирали фильтрованием и промывали EtOAc получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,016 ммоль, выход 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7,95-8,08 (м, 2H), 7,64-7,70 (м, 2H), 7,29-7,42 (м, 4H), 6,51-6,58 (м, 1H), 4,63-4,72 (м, 2H), 4,31-4,50 (м, 6H), 4,11-4,20 (м, 4H), 3,42-3,48 (м, 4H), 2,74-2,85 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,78-1,91 (м, 6H), 1,64-1,74 (м, 4H), 1,48-1,58 (м, 2H), 1,37-1,47 (м, 2H), 1,26-1,32 (м, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,82 мин, [M+H]⁺=867,5.

Пример 64

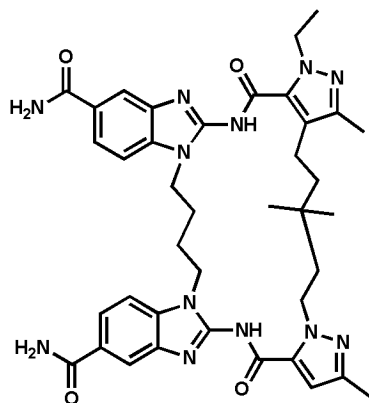
(29R, 30R)-8-Этил-29,30-дигидрокси-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид



Пример 64 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: (28aR, 31aR)-8-этил-10,18,30,30-тетраметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,28a,31a,32-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид (500 мг, 0,632 ммоль), муравьиную кислоту (15 мл, 391 ммоль) и воду (1,5 мл) перемешивали при 25°C. Через 48 ч смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini-C18, силикагель 5 мкм, диаметр 21 мм, длина 150 мм), элюируя смесью 10-30% воды в MeCN (0,1% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (7,5 мг, 9,5 мкмоль, выход 1,5%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 8,01 (д, J=13,1 Гц, 2H), 7,81-7,93 (м, 2H), 7,63-7,76 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 4,83 (с, 1H), 4,62-4,74 (м, 1H), 4,44-4,63 (м, 6H), 4,12-4,33 (м, 2H), 2,90-3,00 (м, 1H), 2,71-2,82 (м, 1H), 2,23 (д, J=18,2 Гц, 6H), 1,84-2,00 (м, 2H), 1,61-1,73 (м, 2H), 1,37-1,47 (м, 2H), 1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,295 мин, [M+H]⁺=751,2.

Пример 65

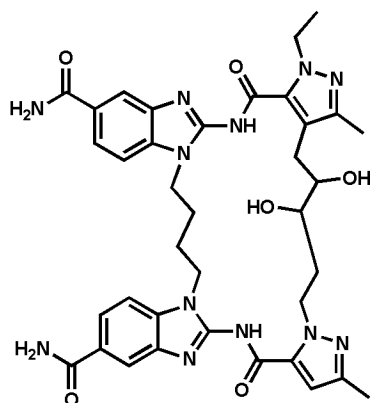
8-Этил-10,13,13,18-тетраметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид



Пример 65 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-(5-(5-карбоксит-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-3,3-диметилпентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (192 мг, 0,510 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли HATU (194 мг, 0,510 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C, и добавляли 1,1'-(пропан-1,3-диил)бис(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) (200 мг, 0,510 ммоль). После нагревания в течение ночи реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 0,017 ммоль, выход 3,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 8,01 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,85 (д, J=8,4 Гц), 7,51 (т, J=8,4 Гц, 2H), 6,65 (с, 1H), 4,73-4,77 (м, 2H), 4,45-4,53 м, 2H), 4,28-4,33 (м, 4H), 2,78-2,87 (м, 2H), 2,29 (д, J=11,6 Гц, 6H), 1,98 (шир.с, 4H) 1,88 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,45-1,54 (м, 2H), 1,27-1,39 (м, 5H), 1,07 (с, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,397 мин, [M+H]⁺=747,3.

Пример 66

8-Этил-12,13-дигидрокси-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид

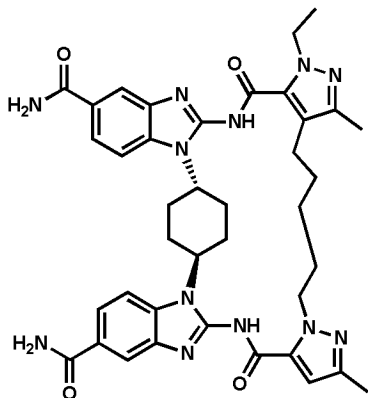


Пример 66 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамиду (350 мг, 0,488 ммоль) и NMO (114 мг, 0,977 ммоль) в трет-BuOH (9 мл) и воде (3 мл) добавляли тетраоксид осмия (7,7 мкл, 0,024 ммоль). Через 4 ч при 25°C реакцию гасили Na₂SO₃ и реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл). Смесь промывали водой (30 мл) и насыщенным раствором соли (30 мл), и органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini-C18, силикагель 5 мкм, диаметр 21 мм, 150 мм), элюируя смесью 20-40% MeCN в воде (0,1% ТФК), с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 0,015 ммоль, выход 3,0%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 8,14 (с, 1H), 7,94 (дд, J=27,0, 8,4 Гц, 2H), 7,68 (дд, J=37,9, 8,5 Гц, 2H), 6,68 (с, 1H), 5,29-5,41 (м, 1H), 4,38-4,91 (м, 6H), 4,20-4,29 (м, 1H), 3,74 (т, J=12,4 Гц, 2H) дд, J=14,1, 10,2 Гц, 1H), 2,95 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,38-2,49 (м, 1H), 2,29 (с, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,04-2,15 (м, 3H), 1,92-1,99 (м, 1H), 1,45 (т, J=8 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,270 мин, [M+H]⁺=750,9.

Пример 67

(1R,39R)-14-Этил-16,25-диметил-12,28-диоксо-2,9,11,14,15,23,24,29,31,38-декаазаоктацикло[37.2.2.0^{2,10}.0^{3,}

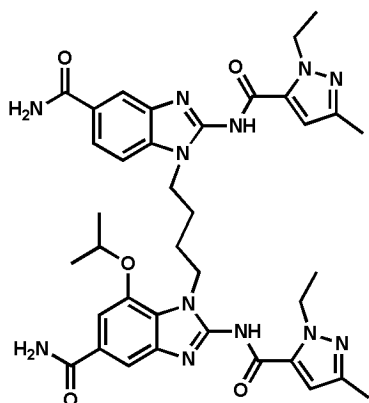
⁸,⁰₁₃, ¹⁷,⁰₂₃, ²⁷,⁰₃₀, ³⁸,⁰_{32,37}] тритетраконта-3,5,7,9,13 (17),
15,24,26,30,32,34,36-додекаен-6,34-дикарбоксамида



Пример 67 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-(5-(5-карбокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (483 мг, 1,39 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 25°C добавляли НАТУ (1,10 г, 2,89 ммоль) и DIEA (1,01 мл, 5,78 ммоль). Через 4 ч добавляли 1,1'-((1R,4R)циклогексан-1,4-диил) бис(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида) (500 мг, 1,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли воду, появлялось коричневое твердое вещество и его собирали. Твердый продукт дважды подвергали очистке с получением продукта (3 мг, 4 мкмоль, выход 0,3%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,04 (с, 2H), 8,07 (д, J=8,2 Гц, 6H), 7,88 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,39 (с, 2H), 6,58 (с, 1H), 4,95 (шир.с, 2H), 4,69 (шир. с, 2H), 4,48 (шир. с, 2H), 2,60-2,85 (м, 6H), 1,99-2,24 (м, 10H), 1,80-2,01 (м, 3H), 1,49-1,65 (м, 4H), 1,34 (шир. с, 4H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,413 мин, [M+H]⁺=745,3.

Пример 68

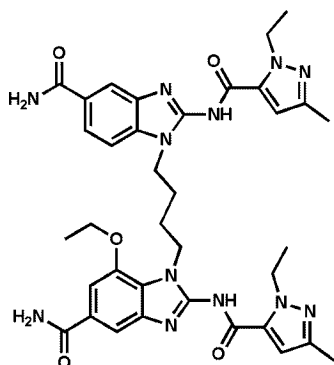
1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида)-7-изопропокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида



Пример 68 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (215 мг, 1,40 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 25°C добавляли DIEA (0,489 мл, 2,80 ммоль) и HATU (638 мг, 1,68 ммоль). Через 30 мин добавляли 2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-изопропокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (260 мг, 0,560 ммоль). Через 16 ч добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрованием и промывали MeOH с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 0,075 ммоль, выход 13%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,80 (д, J=12,5 Гц, 2H), 7,88-8,01 (м, 3H), 7,75 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,55-7,60 (м, 2H), 7,30 (шир.с, 3H), 6,59 (с, 2H), 4,74-4,84 (м, 1H), 4,52-4,63 (м, 4H), 4,29-4,36 (м, 4H), 2,11 (д, J=6,5 Гц, 6H), 1,77-1,94 (м, 4H), 0,98-1,44 (м, 12H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,428 мин, [M+H]⁺= 737,2.

Пример 69

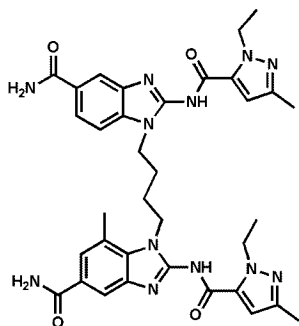
1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-этоксид-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Пример 69 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (191 мг, 1,24 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 25°C добавляли DIEA (0,550 мл, 3,15 ммоль) и HATU (600 мг, 1,58 ммоль). Через 30 мин добавляли 2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-этокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (270 мг, 0,599 ммоль). Через 16 ч добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрованием и промывали MeOH с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 0,039 ммоль, выход 6%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,00 (с, 2 H), 7,94 (с, 1 H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,59 (с, 1 H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,35 (с, 2 H), 7,30 (с, 1 H), 6,59 (с, 2 H), 4,50-4,64 (м, 4 H), 4,31 (д, J=36,9 Гц, 4 H), 4,12 (д, J=7,0 Гц, 2 H), 2,10 (д, J=1,7 Гц, 6 H), 1,86 (с, 4 H), 1,29 (дд, J=7,7, 6,6 Гц, 6 H), 1,24 (д, J=7,0 Гц, 3 H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,426 мин, [M+H]⁺=723,2.

Пример 70

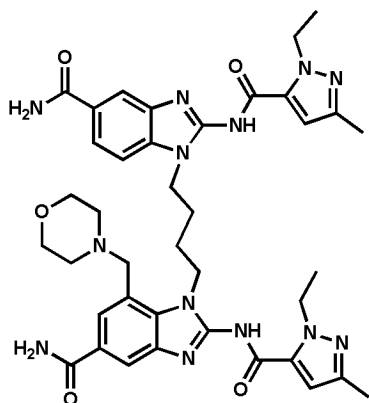
1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Пример 70 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (331 мг, 2,15 ммоль) в NMP (10 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (0,900 мл, 5,15 ммоль) и NATU (979 мг, 2,58 ммоль). Через 30 мин добавляли 2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дигидробромид (500 мг, 0,859 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрованием и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 0,065 ммоль, выход 7,6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (с, 2H), 7,98 (с, 2H), 7,91 (с, 1H) с), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,54-7,64 (м, 2H), 7,32 (д, J=9,9 Гц, 2H), 6,60 (д, J=15,5 Гц, 2H), 4,56 (дд, J=10,8, 7,1 Гц, 4H), 4,39 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,09 (д, 13,4 Гц, 6H), 1,89 (д, J=22,1 Гц, 4H), 1,30 (кв, J=7,3 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,341 мин, [M+H]⁺=693,3.

Пример 71

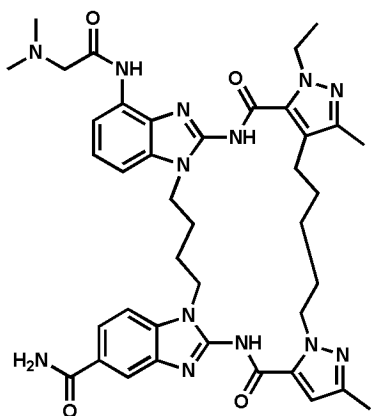
1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(морфолинометил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Пример 71 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (302 мг, 1,96 ммоль) в NMP (3 мл) при комнатной температуре добавляли DIEA (0,777 мл, 4,45 ммоль) и HATU (846 мг, 2,23 ммоль). Через 1 ч добавляли 2-амино-1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-7-(морфолинометил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (450 мг, 0,890 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Добавляли воду и полученный осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,090 ммоль, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,99 (шир.с, 2H), 9,89 (шир.с., 2H), 7,99-8,11 (м, 5H), 7,87 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,53-4,61 (м, 5H), 4,47 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,92 (шир.с, 2H), 3,60 (шир.с, 2H), 3,36 (шир.с, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,83 (д, J=22,7 Гц, 4H), 1,23-1,45 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,255 мин, [M+H]⁺=778,3.

Пример 72

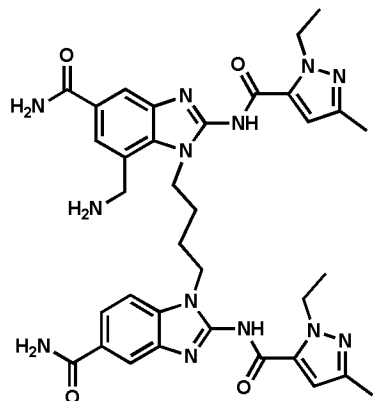
4-(2-(Диметиламино)ацетамидо)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксамид



Пример 72 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-амино-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо [2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксамиду (200 мг, 0,290 ммоль), 2-(диметиламино)уксусной кислоте (119 мг, 1,188 ммоль), HOBT (44,3 мг, 0,290 ммоль), DIEA (0,405 мл, 2,32 ммоль) и DMAP (17,7 мг, 0,145 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 60°C добавляли 10 порциями NATU (661 мг, 1,74 ммоль) с интервалами 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали на воздухе. Затем твердое вещество очищали на силикагеле (колонка Combiflash Rf 120 г, 85 мл/мин), элюируя смесью 0-20% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (205 мг, 0,251 ммоль, выход 87%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,90 (шир.с, 1H), 12,55 (шир. с, 1H), 10,37 (шир. с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,99 (шир. с., 1H), 7,83 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,8 Гц, 1H) д, J=7,6 Гц, 2H), 7,22-7,29 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,69-4,80 (м, 2H), 4,47 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,14-4,34 (м, 4H), 3,25 (с, 2H), 2,81 (шир.с, 2H), 2,33 (с, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,91 (шир.с, 4H), 1,76-1,86 (м, 2H), 1,48 (д, J=5,9 Гц, 2H), 1,38 (д, J=5,1 Гц, 2H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,82 мин, [M+H]⁺=776,7.

Пример 73

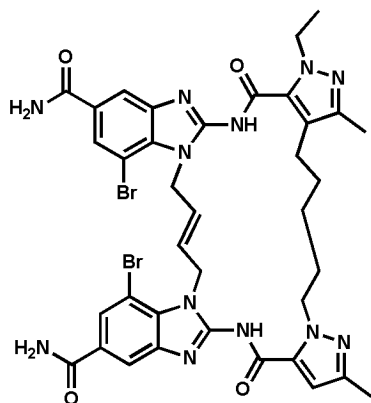
7-(Аминометил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид



Пример 73 можно получить в соответствии со способом 9 с модификациями, известными специалисту в данной области. Приводится последняя стадия получения: к трет-бутил ((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)метил)карбамату (200 мг, 0,248 ммоль) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли 12 М раствор HCl (0,5 мл, 16,5 ммоль). После перемешивания в течение ночи смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 0,071 ммоль, выход 29%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,21 (с, 1H), 7,89-8,01 (м, 5H), 7,76 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33 (с, 2H) 6,59 (д, $J=12,7$ Гц, 2H), 4,47-4,42 (м, 6H), 4,28 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 2,08 (д, $J=10,8$ Гц, 6H), 1,89 (д, $J=17,6$ Гц, 4H), 1,29 (кв, $J=6,9$ Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,176 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=708,3$.

Пример 74

(Е)-1,26-Дибром-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо [2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазабициклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид



Пример 74 можно получить согласно способу 6 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к (E)-1,1'- (бут-2-ен-1,4-диил) бис (2-амино-7-бром-1H-бензо [d]имидазол-5-карбоксамиду) (500 мг, 0,889 ммоль), 4-(5-(5-карбокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил) пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (310 мг, 0,889 ммоль) и HATU (1,01 г, 2,67 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли DIEA (0,466 мл, 2,67 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 1,5 ч смесь выливали в воду и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Неочищенное вещество очищали на силикагеле, элюируя смесью DCM:MeOH 5:1 с 0,1% водного раствора NH₃, с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,245 ммоль, выход 24%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,04 (шир.с, 2H), 8,02-8,10 (м, 4H), 7,92 (с, 2 H), 7,47 (с, 2H), 6,51 (с, 1H), 5,72-5,78 (м, 2H), 5,01-5,25 (м, 4H), 4,52-4,66 (м, 2H) 4,39-4,50 (м, 2H), 2,71-2,77 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,62-1,76 (м, 2H), 1,45-1,54 (с, м, 2H), 1,24-1,40 (м, 5H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,448 мин, [M+H]⁺=873,2.

Пример 75

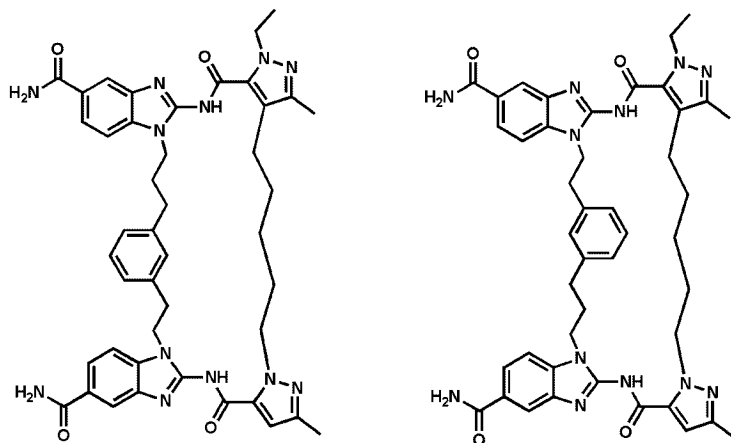
Пример 75 представляет собой смесь двух изомеров

28-Этил-17,26-диметил-14,30-диоксо-

4,11,13,18,19,27,28,31,33,40-декаазаоктацикло[42,3,1,0⁴,1²,0⁵,1⁰,0¹⁵,1⁹,0²⁵,2⁹,0³²,4⁰,0³⁴,3⁹]октатетраконта-1 (48), 5,7,9,11,15,17,25(29),26,32,34,36,38,44,46-пентадекаен-8,36-дикарбоксамид

и

16-Этил-18,27-диметил-14,30-диоксо-
4,11,13,16,17,25,26,31,33,40-декаазаоктацикло[42,3,1,0^{4,12},0^{5,10},0^{15,19},0^{25,29},0^{32,40},0^{34,39}]октатетраконта-1(48),
5,7,9,11,15(19),17,26,28,32,34,36,38,44,46-пентадекаен-8,36-
дикарбоксамида

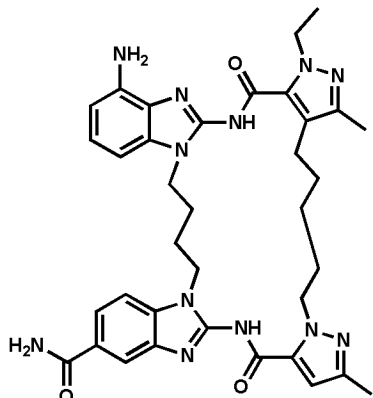


Пример 75 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-(5-(5-карбокси-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (140 мг, 0,403 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли при 40°C HATU (153 мг, 0,403 ммоль) и 2-амино-1-(3-(3-(2-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этил)фенил)пропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида (200 мг, 0,403 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединений в виде смеси (2 мг, 2 мкмоль, выход 0,6%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 7,97 (с, 1H), 7,84-7,91 (м, 2H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,93-6,98 (м, 2H), 6,81-6,89 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 4,66-4,72 (м, 2H), 4,49-4,57 (м, 2H), 4,40-4,47 (м, 2H), 4,25-4,31 (м, 2H), 2,96-3,02 (м, 2H), 2,78-2,84 (м, 2H), 2,60-2,66 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,18, 3H), 1,83-1,92 (м, 2H), 1,56-1,64 (м, 2H), 1,29-1,39 (м, 7H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,428 мин, [M+H]⁺=809,3.

Пример 76

4-Амино-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-

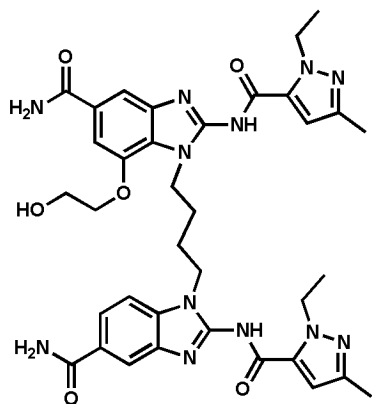
6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-24-карбоксамид



Пример 76 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к чистому трет-бутил (24-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15, 20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо [4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-4-ил)карбамату (2,85 г, 3,60 ммоль) медленно добавляли ТФК (10 мл, 130 ммоль). Через 30 мин реакцию концентрировали. Остаток суспендировали в воде, обрабатывали NaHCO_3 до основного значения рН, фильтровали и промывали водой. Данное вещество очищали на силикагеле (колонка 120 г), элюируя смесью 0-20% MeOH в DCM (2,35 г, 3,23 ммоль, выход 90%), в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,90 (с, 1H), 12,36 (с, 1H) 8,02 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,99 (шир. с, 1H), 7,83 (дд, $J=8,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,34 (шир.с, 1H), 6,91-7,03 (м, 1H), 6,70 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,48 (д, 7,8 Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 4,74 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,48 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,26 (шир.с, 2H), 4,14 (шир.с, 2H), 2,74-2,88 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,72-1,96 (м, 6H), 1,48 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 1,38 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,91 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=691,5$.

Пример 77

1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-гидроксиэтоксид)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид

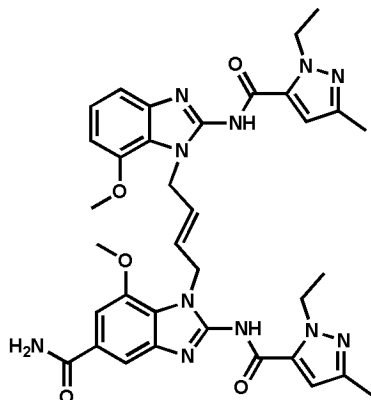


Пример 77 можно получить согласно способу 4 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к суспензии 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(2-метоксиэтоксид)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (100 мг, 0,133 ммоль) в DCM (5 мл) при комнатной температуре, добавляли по каплям VBr_3 (0,126 мл, 1,33 ммоль). Через 2 ч реакцию гасили MeOH , реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,020 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 12,81 (шир.с, 2H), 7,93-8,01 (м, 3H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,31-7,38 (м, 3H), 6,59 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 4,94 (шир.с, 1H), 4,54-4,61 (м, 4H), 4,40-4,49 (м, 2H), 4,21-4,32 (м, 2H), 4,12-4,20 (м, 2H), 3,70-3,76 (м, 2H), 2,08 (д, $J=5,6$ Гц, 6H), 1,77-1,91 (м, 4H), 1,22-1,35 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,290 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=739,2$.

Пример 78

(E)-2-(1-Этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-5-

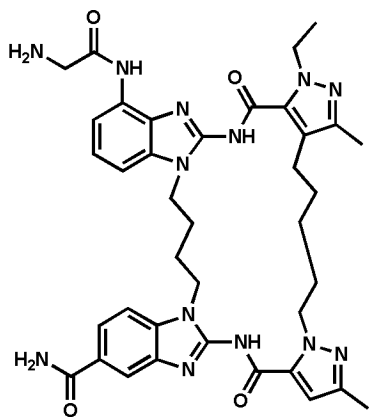
карбоксамид бис-трифторацетат



Пример 78 можно получить согласно способу 11 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду (250 мг, 0,178 ммоль), NATU (203 мг, 0,534 ммоль), HOBT (40,9 мг, 0,267 ммоль) и 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (82 мг, 0,53 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли TEA (0,149 мл, 1,07 ммоль). После перемешивания в течение выходных реакцию смесь пропускали через шприцевой фильтр и очищали обращеннофазовой ВЭЖХ (колонка Gilson, Sunfire Prep C18 OBD, 5 мкм, 30 мм × 100 мм), элюируя 20-90% MeCN в воде (0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 0,020 ммоль, выход 11%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 7,60 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,33 (д, J=1,27 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H) J=8,11 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,11 Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 6,54-6,57 (м, 1H), 5,85-5,93 (м, 2H), 5,14 (шир. с, 2H), 5,06 (д, J=3,80 Гц, 2H), 4,59 (дд, J=13,81, 6,97 Гц, 4H), 3,79 (с, 6H), 2,20 (д, J=1,77 Гц, 6H), 1,36 (тд, J=7,16, 2,91 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,02 мин, [M+H]⁺=694,5.

Пример 79

8-4-(2-Аминоацетамидо)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазабициклогенэйкозин-24-карбоксамид

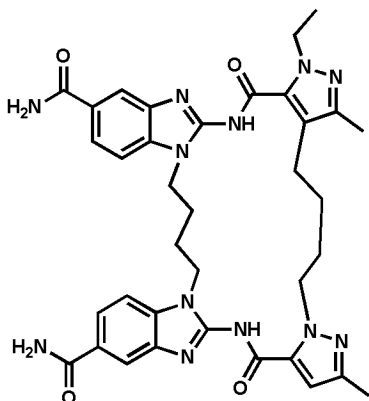


Пример 79 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к трет-бутил (2-((24-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамату (350 мг, 0,413 ммоль) медленно добавляли ТФК (3,00 мл, 38,9 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток суспендировали в воде и обрабатывали NaHCO_3 до основного значения pH. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой. Данное вещество очищали на силикагеле (колонка 80 г), элюируя смесью 0-20% (2Н раствор NH_3 в MeOH) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 0,333 ммоль, выход 83%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,03 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,99 (шир.с, 1H), 7,83 (дд, $J=8,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,58-7,69 (м, 2H), 7,34 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,20-7,31 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,74 (т, $J=7,1$ Н z, 2 H), 4,47 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,14-4,34 (м, 4H), 3,54 (с, 2H), 2,76-2,85 (м, 2H), 2,16, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,91 (шир. с., 4H), 1,82 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,48 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,38 (д, $J=4,9$ Гц, 2H), 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,78 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=748,6$.

Пример 80

8-Этил-10,17-диметил-7,19-диоксо-7,8,11,12,13,14,19,20,27,28,29,30-додекагидро-6H-бензо[4,5]

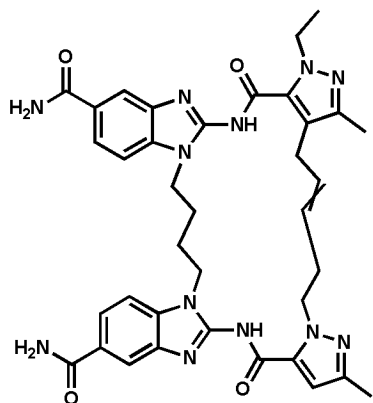
имидазо [1,2-а]бензо [4,5]имидазо [2,1-о]дипиразол [5,1-е:4',3'-к]
[1,3,6,14,16]пентаазациклогенэйкозин-3,23-дикарбоксаимид



Пример 80 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: смесь 4-(4-(5-карбокси-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)бутил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (165 мг, 0,492 ммоль), 1,1'-(бутан-1,4-диил) бис(2-амино-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамида) (200 мг, 0,492 ммоль), HATU (561 мг, 1,48 ммоль) и DIEA (382 мг, 2,95 ммоль) в NMP (8 мл) перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали на силикагеле, элюируя смесью DCM:MeOH:NH₄OH (водный раствор) 80:20:1. Неполностью чистый продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 10 мкмоль, выход 2%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,83 (шир.с, 2H), 7,90-8,01 (м, 4H), 7,79 (т, J=6 Гц, 2H), 7,52 (м, 2H), 2H), 4,25 (шир. С, 4H), 2,90-3,01 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,78-1,89 (шир.м, 6H), 1,53-1,57 (м, 2H), 1,30 (т, J=6 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,316 мин, [M+H]⁺= 704,7.

Пример 81

8-Этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-
6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-додекагидробензо [4,5]имидазо
[1,2-а]бензо [4,5]имидазо [2,1-р]дипиразол [5,1-е:4',3'-
1] [1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксаимид

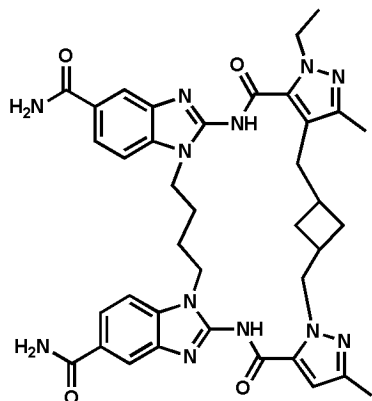


Пример 81 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-(5-(5-карбоксит-3-метил-1Н-пиразол-1-ил) пент-2-ен-1-ил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (320 мг, 0,924 ммоль), 1,1'-(бутан-1,4-диил) бис(2-амино-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду) (488 мг, 1,20 ммоль) и DIEA (0,484 мл, 2,77 ммоль) в NMP (10 мл) добавляли HATU (878 мг, 2,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, затем выливали в Et₂O (50 мл). Образовавшийся осадок собирали фильтрованием и промывали Et₂O и водой. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini-C18, силикагель 5 мкм, диаметр 21 мм, длина 150 мм), элюируя смесью 20-40% MeCN в воде (содержащей 0,1% ТФК), с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 15 мкмоль, выход 1,7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ ppm 8,00 (с, 1H), 7,93 (с, 1 H), 7,81 (т, J=9,7 Гц, 2H), 7,56-7,40 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,77 (д, J=15,2 Гц, 1H) д, J=15,5 Гц, 1H), 4,78-4,85 (м, 1H), 4,68-4,52 (м, 2H), 4,37-4,22 (м, 4H), 3,62 (д, J=5,8 Гц, 2 H), 2,82-2,49 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,09-1,93 (м, 5H), 1,41 (т, J=8,0 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,376 мин, [M+H]⁺=716,9.

Пример 82

35-Этил-5,37-диметил-8,33-диоксо-3,4,9,11,18,23,30,32,35,36-декаазаоктацикло[38,1,1,0³,7,0¹⁰,1⁸,0¹²,1⁷,0²³,3¹,0²⁴,2⁹,0³⁴,3⁸]дотетраконта-4,6,10,12,14,16,24,26,28,30,34(38),36-додекаен-

14,27-дикарбоксамид

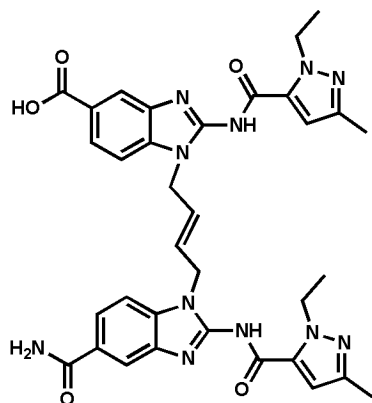


Пример 82 можно получить согласно способу 19 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-((3-((5-карбоксо-3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутил)метил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (175 мг, 0,486 ммоль), 1,1'-(бутан-1,4-диил)бис(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамиду) (220 мг, 0,541 ммоль) и HATU (559 мг, 1,47 ммоль) в NMP (2 мл) при комнатной температуре медленно добавляли DIEA (0,514 мл, 2,94 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в течение 4 ч и выливали в воду. Неочищенный продукт собирали фильтрованием и фильтрат концентрировали с получением второй партии неочищенного продукта, которую промывали водой. Объединенный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini-C18, 5 мкм силикагель, 21 мм диаметр, длина 150 мм), элюируя смесью 30-60% MeCN в воде (содержащей 0,1% ТФК), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ ppm 12,87 (с, 2H), 8,02 (т, $J=9,0$ Гц, 4H), 7,83 (дд, $J=19,9, 8,4$ Гц, 2H), 7,65 (дд, $J=23,0, 8,2$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 4,64 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,44 (м, 2H), 4,28 (с, 4H), 2,91 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,47 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 3H), 1,96 (с, 6H), 1,53 (м, 2H), 1,28 (т, $J=7,1$ Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,351 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=731,3$.

Пример 83

(E)-1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-1-ил)-2-(1-этил-3-

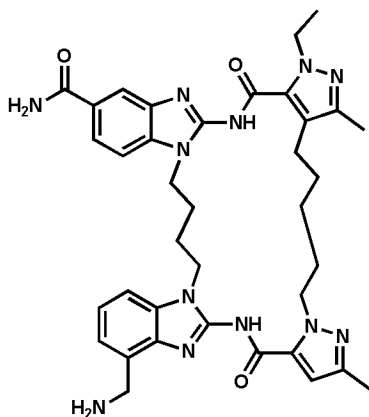
метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоновая кислота



Пример 83 можно получить согласно способу 11 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к (E)-метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо [d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксилату (1,26 ммоль) в MeOH (10 мл), ДМФА (10 мл) и воде (10 мл) при комнатной температуре добавляли NaOH (0,729 г, 18,2 ммоль). Через 3 ч добавляли еще одну порцию NaOH (0,729 г, 18,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток разбавляли водой (100 мл) и подкисляли 3 Н раствором HCl до pH=3. Полученный осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (1,06 г, 1,56 ммоль, выход 86%) в виде желто-белого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,80-12,87 (м, 2H), 7,93-7,98 (м, 3H), 7,85 (д, J=8,3 Гц, 1H) 7,71 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,54 (д, J=6,6 Гц, 2H), 5,90-5,98 (м, 2H), 4,86 (д, J=20,0 Гц, 4H), 4,52 (д, J=6,7 Гц, 4H), 2,12 (с, 6H), 1,27 (м, J=6,8, 4,6 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,376 мин, [M+H]⁺=677,9.

Пример 84

23-(Аминометил)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоновая кислота

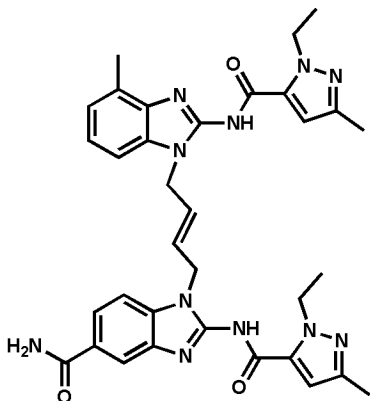


Пример 84 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к трет-бутил ((3-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15, 20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо [4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-23-ил)метил)карбамату (410 мг, 0,509 ммоль) медленно добавляли ТФК (3 мл, 38,9 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток суспендировали в воде и обрабатывали NaHCO₃ до основного значения pH. Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой. Данное вещество очищали на силикагеле (колонка 80 г), элюируя смесью 0-20% (2 Н раствор NH₃ в MeOH) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, 0,458 ммоль, выход 90%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,98 (шир.с, 1H), 7,82 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H) 7,60 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (шир.с, 1H), 7,24 (т, J=7,8 Гц, 1H) 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,74 (т, J=7,1 Гц, 2H), 4,47 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,18-4,32 (м, 4H), 4,12 (с, 2H), 2,77-2,88 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,05-2,11 (м, 3H), 1,91 (шир.с, 4H), 1,77-1,86 (м, 2H), 1,43-1,56 (м, 2H), 1,38 (м, 2H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,77 мин, [M+H]⁺=705,6.

Пример 85

(E)-2-(1-Этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-метил-1H-бензо[d]

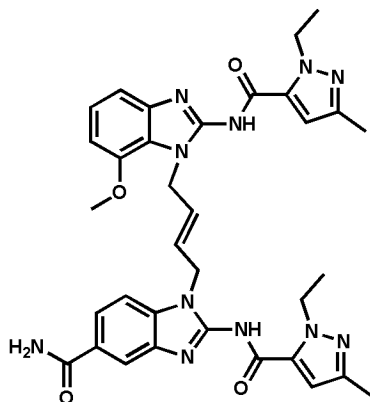
имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид



Пример 85 можно получить согласно способу 11 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоте (208 мг, 1,35 ммоль) в NMP (8 мл) добавляли HATU (616 мг, 1,62 ммоль) и DIEA (0,57 мл, 3,2 ммоль). Через 30 мин добавляли (Е)-2-амино-1-(4-(2-амино-4-метил-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид дигидробромид (290 мг, 0,540 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C. После перемешивания в течение ночи добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 0,069 ммоль, выход 13%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 (шир. с, 1H), 12,19 (шир. с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,72-7,75 (м, 1H), 7,44-7,47 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,24-7,27 (м, 1H), 7,00-7,12 (м, 2H), 6,56 (с, 2H), 5,78-5,89 (м, 2H), 4,75-4,85 (м, 4H), 4,49-4,56 (м, 4H), 2,48-2,52 (м, 3H), 2,13 (с, 6H), 1,21-1,29 (м, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,507 мин, [M+H]⁺=648,2.

Пример 86

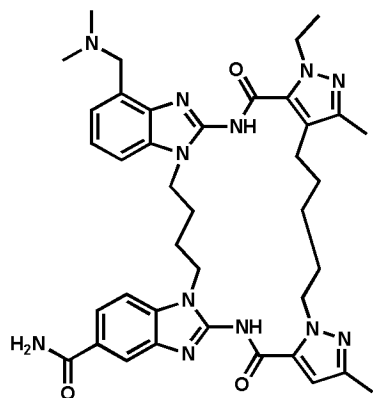
(Е)-2-(1-Этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1Н-бензо [d] имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -1Н-бензо [d] имидазол-5-карбоксамид



Пример 60 можно получить согласно способу 9 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (295 мг, 1,92 ммоль) в NMP (8 мл) при комнатной температуре добавляли HATU (874 мг, 2,30 ммоль) и DIEA (0,803 мл, 4,60 ммоль). Через 30 мин добавляли (E)-2-амино-1-(4-(2-амино-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (300 мг, 0,766 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи. Добавляли воду и полученное твердое вещество собирали фильтрованием и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 0,12 ммоль, выход 15%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,75 (с, 2H), 7,95 (д, J=12,1 Гц, 2H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,17-7,09 (м, 2H), 6,80 (дд, J=6,8, 2,4 Гц, 1H), 6,53 (д, J=17,1 Гц, 2H), 5,92-5,96 (м, 1H) 5,71 (м, 1H), 4,91 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,81 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,52 (кв, J=7,1 Гц, 4H), 3,69 (с, 3H), 2,11 (д, J=4,0 Гц, 6H), 1,26 (тд, J=7,1, 2,0 Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод А): время удерживания=1,494 мин, [M+H]⁺=664,2.

Пример 87

4-((Диметиламино)метил)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-24-карбоксамид

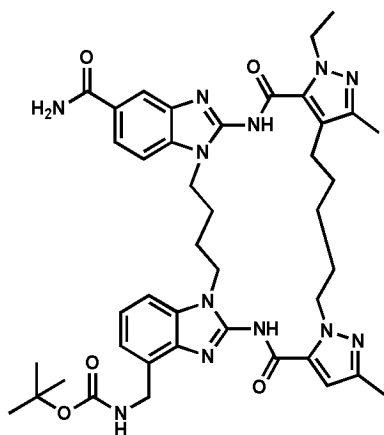


Пример 87 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: смесь 4-(аминометил)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15, 20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо [4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазаациклогенэйкозин-24-карбоксамид (100 мг, 0,142 ммоль) и формальдегида (37% в воде) (0,106 мл, 1,42 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и затем охлаждали до 0°C. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (301 мг, 1,42 ммоль), реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и остаток суспендировали в воде и обрабатывали NaHCO₃ до получения основного значения pH. Смесь экстрагировали EtOAc (3x), и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (2x), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (колонка 40 г), элюируя смесью 0-20% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 0,039 ммоль, выход 27%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (шир.с, 1H), 12,24 (1H), 7,96 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,44, 1,59 Гц, 1H), J=7,82 Гц, 1H), 7,35 (шир. с, 1H), 7,26 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,58 Гц, 1H), 1 H), 4,74 (т, J=7,09 Гц, 2H), 4,47 (кв, J=7,01 Гц, 2H), 4,13-4,34 (м, 4H), 3,73 (с, 2H) - 2,88 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,16 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,92 (шир.с, 4H), 1,81 (м, 2H), 1,49 (м, 2H), 1,39 (м, 2H), 1,29 (т, J=7,09 Гц,

ЗН); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=0,80 мин, [M+H]⁺=733,6.

Пример 88

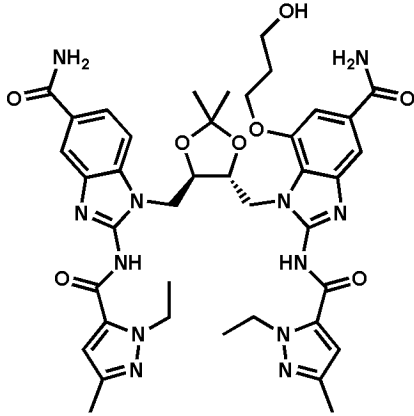
трет-Бутил ((3-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразол[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-23-ил)метил)карбамат

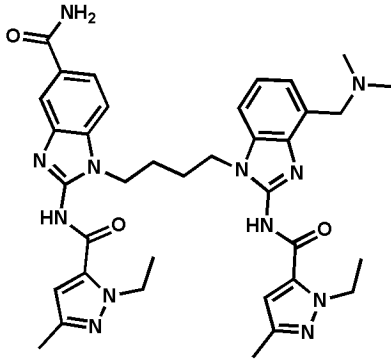
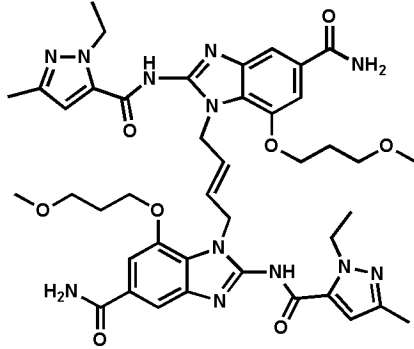


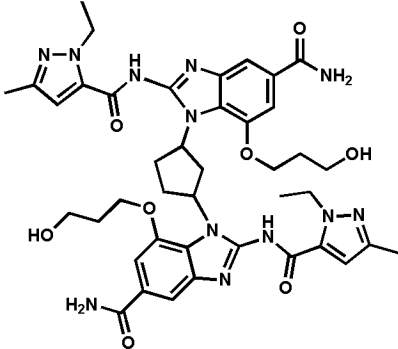
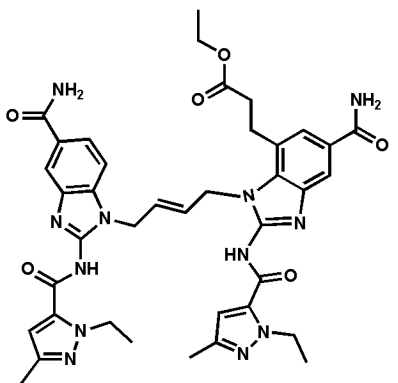
Пример 88 можно получить согласно способу 13 с модификациями, известными специалисту обычной квалификации в данной области. Приводится последняя стадия получения: к 4-(5-(5-((1-(4-(2-амино-5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пентил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоте (1,50 г, 1,82 ммоль), HOBT (0,335 г, 2,19 ммоль) и EDC (0,524 г, 2,73 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли DIEA (1,27 мл, 7,29 ммоль) и DMAP (22 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C. Через 6 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором NH₄Cl (2×) и насыщенным раствором соли (2×), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Этот остаток очищали на силикагеле (колонка 120 г), элюируя смесью 0-20% MeOH в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (860 мг, 1,0 ммоль, выход 56%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,85 (с, 1H), 12,41 (с, 1H), 8,02 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,98 (шир.с, 1H), 7,82 (дд, J=8,6, 1,5 Гц,

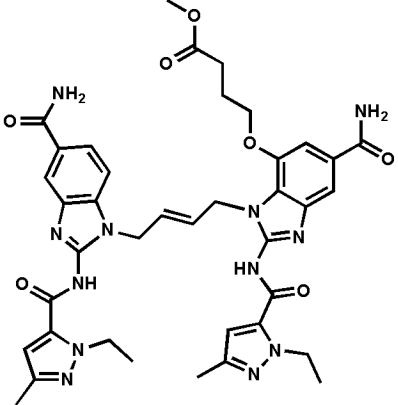
1H), 7,60 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,57 (шир.с, 1H), 7,54 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,27 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,74 (т, 7,1 Гц, 2H), 4,48 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,37 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,25 (м, 4H), 2,75-2,87 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 1,19 (м, 11H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод D): время удерживания=1,11 мин, [M+H]⁺=805,7.

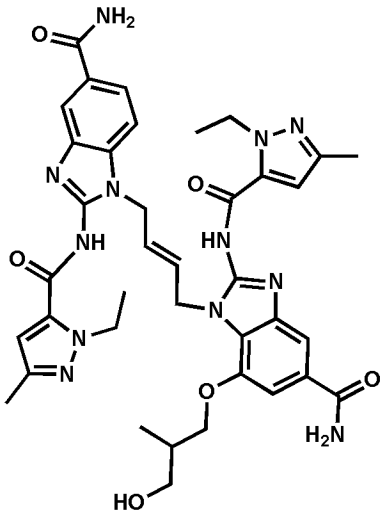
В таблице 1 приводятся примеры 89-197. Соединения могут быть получены с использованием способов синтеза, описанных выше.

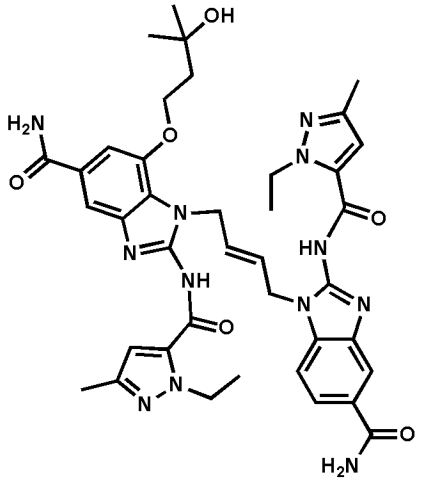
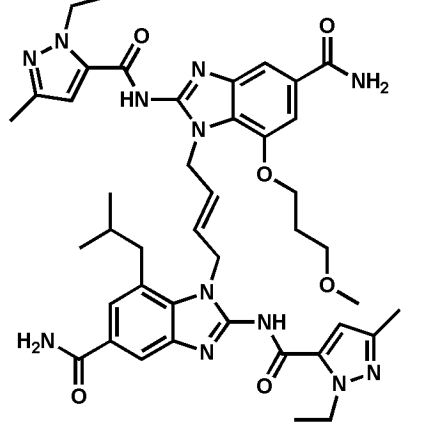
| Пример | Структура/Название | Способ синтеза | ЯМР | ЖХ-МС |
|-----------|--|----------------|---|--|
| Пример 89 | <p>1-(((4R, 5R)-5-((5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | способ 9 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, (метанол-d₄ δ 7,58 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,58 (с, 2H), 5,11-4,99 (м, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,61 (м, 5H), 4,46-4,36 (м, 1H), 4,31 (дд, J=13,4, 3,2 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=14,0, 3,4 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=15,1, 6,4 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=14,9, 6,4 Гц, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,05 (дд, J=11,5, 5,9 Гц, 2H), 1,64 (д, J=10,3 Гц,</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,338 мин, [M+H]⁺=824,8</p> |

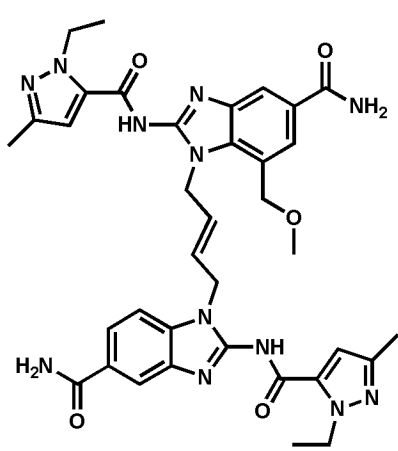
| | | | | |
|-----------|--|-----------|--|--|
| | | | 6H), 1,50-1,28 (м, 6H) | |
| Пример 90 | 1-(4-(4-(диметиламино)метил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат | Способ 11 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,86 (с, 2H), 9,55 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (дд, J=6,7, 2,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,9 Гц, 3H), 6,61 (д, J=9,9 Гц, 2H), 4,68 (д, J=4,9 Гц, 2H), 4,56 (дд, J=13,9, 6,8 Гц, 4H), 4,28 (с, 4H), 2,77 (д, J=4,5 Гц, 6H), 2,11 (с, 6H), 1,87 (с, 4H), 1,30 (т, J=7,0 Гц, 6H) | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,27 5 мин, [M+H] ⁺ =693,3 |
| |  | | | |
| Пример 91 | (E)-1,1'-(бут-2-ен-1,4-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид) | Способ 2 | ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ 7,52-7,65 (м, 2H), 7,23-7,37 (м, 2H), 6,55-6,69 (м, 2H), 5,78-5,93 (м, 2H), 5,03-5,10 (м, 4H), 4,49-4,70 (м, 4H), 3,98-4,10 (м, 4H), 3,36-3,46 (м, 6H), 2,24 (с, 6H), 1,71-1,90 (м, 4H), | ЖХ-МС метод F: время удерживания=0,87 мин, [M+H] ⁺ =853,7 |
| |  | | | |

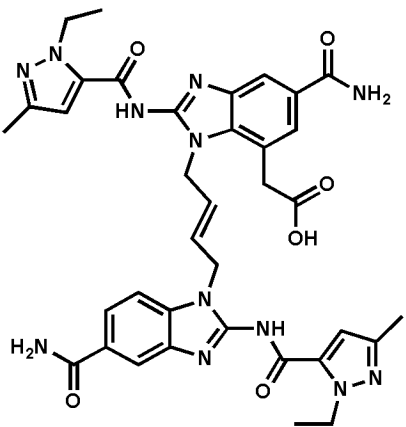
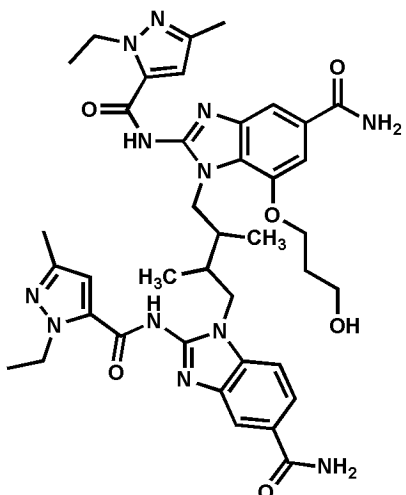
| | | | | |
|-----------|--|-----------|---|--|
| | | | 1,35-1,47 (м, 6 Н) | |
| Пример 92 | 1,1'- (циклопентан-1,3-диил) бис (2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -7- (3-гидроксипропокси) -1Н-бензо [d]имидазол-5-карбоксамид) | Способ 15 | ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₆) δ ppm 7,59-7,78 (м, 2Н), 7,46-7,55 (м, 2Н), 6,57-6,72 (м, 2Н), 5,78-6,04 (м, 2Н), 4,48-4,71 (м, 4Н), 4,32-4,45 (м, 4Н), 3,74-3,89 (м, 4Н), 2,92-3,02 (м, 2Н), 2,29-2,44 (м, 2Н), 2,15-2,26 (м, 4Н), 2,09 (с, 6Н), 1,32 (м, 6Н), 0,84-0,99 (м, 2Н) | ЖХ-МС метод F: время удерживания=0,80 мин, [M+H] ⁺ =839,7 |
| |  | | | |
| Пример 93 | этил (E)-3- (5-карбамоил-1- (4- (5-карбамоил-2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1Н-бензо [d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1Н-бензо [d]имидазол-7-ил) пропаноат | Способ 10 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,66-13,00 (м, 2Н), 7,89-8,05 (м, 2Н), 7,88 (с, 1Н), 7,71 (д, J=8,11 Гц, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,42 (д, J=8,36 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=9,38 Гц, 2Н), 6,53 (д, J=3,55 Гц, 2Н), 5,95-6,07 (м, 1Н), 5,49-5,65 (м, 1Н), 4,96-5,08 (м, 2Н), 4,79-4,88 | ЖХ-МС метод F: время удерживания=0,86 мин, [M+H] ⁺ =777,5 |
| |  | | | |

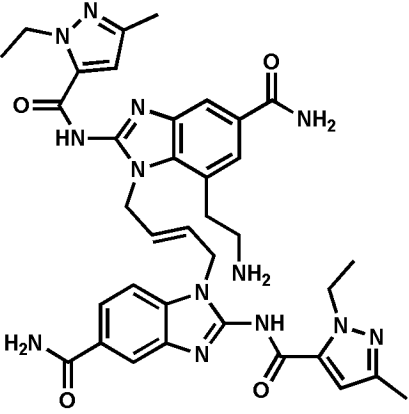
| | | | | |
|-----------|--|-----------|--|--|
| | | | (м, 2H), 4,37-4,63 (м, 4H), 3,97 (кв, J=7,10 Гц, 2H), 3,03-3,15 (м, 2H), 2,63 (т, J=7,73 Гц, 3H), 2,12 (д, J=6,08 Гц, 6H), 1,28 (д, J=3,80 Гц, 6H), 1,09 (т, J=7,10 Гц, 3H) | |
| Пример 94 | метил (E)-4-((5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)окси)бутаноат | Способ 10 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,71-12,97 (м, 2H), 7,98 (д, J=1,27 Гц, 2H), 7,91-7,96 (м, 1H), 7,67-7,76 (м, 1H), 7,59-7,66 (м, 1H), 7,42 (д, J=7,60 Гц, 1H), 7,33-7,39 (м, 2H), 7,28-7,32 (м, 1H), 6,47-6,58 (м, 2H), 5,92-6,05 (м, 1H), 5,67-5,80 (м, 1H), 4,91-4,99 (м, 2H), 4,78-4,87 (м, 2H), 4,46-4,58 (м, 4H), 4,03 (с, 2H), 3,55 (с, 3H), 2,29-2,39 (м, 2H), 2,12 (д, J=3,80 Гц, | ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,85 мин, [M+H] ⁺ =793,5 |
| |  | | | |

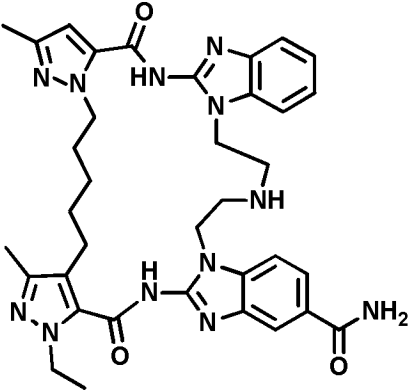
| | | | | |
|-----------|--|-----------|--|--|
| | | | 6H), 1,71-1,93 (м, 2H), 1,22-1,32 (м, 6H) | |
| Пример 95 | (E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-(3-гидрокси-2-метилпропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид  | Способ 14 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,62-12,93 (м, 1H), 7,91-8,05 (м, 3H), 7,71 (д, J=8,11 Гц, 1H), 7,58-7,68 (м, 1H), 7,41 (д, J=7,86 Гц, 1H), 7,28-7,37 (м, 3H), 6,47-6,55 (м, 2H), 5,93-6,08 (м, 1H), 5,70-5,84 (м, 1H), 4,90-5,00 (м, 2H), 4,77-4,87 (м, 2H), 4,62 (т, J=5,80 Гц, 1H), 4,45-4,58 (м, 4 H), 3,99-4,08 (м, 2H), 3,84-3,93 (м, 1H), 2,11 (с, 6H), 1,87 (м, 1H), 1,27 (д, J=6,84 Гц, 6H), 0,80-0,89 (м, 3H) | ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,81 мин, [M+H] ⁺ =765,5 |
| Пример 96 | (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидрокси-3-метилбутокси)-1H-бензо[d]имидазол-5- | Способ 14 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,64-13,10 (м, 2H), 7,97-8,13 (м, 1H), 7,86-7,97 (м, 1H), 7,66-7,76 (м, 1H), 7,58-7,66 (м, | ЖХ-МС метод К: время удерживания=0,85 мин, [M+H] ⁺ =779,5 |

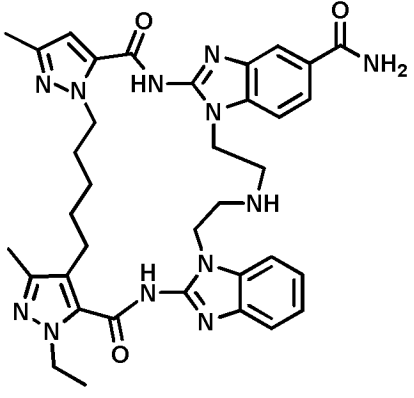
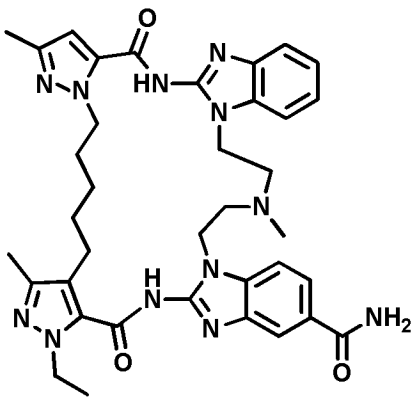
| | | | |
|-----------|---|--|---|
| | <p>карбоксамид</p>  | | <p>1H), 7,37-7,47 (м, 1H), 7,21-7,37 (м, 3H), 6,53 (с, 2 H), 5,87-6,09 (м, 1H), 5,60-5,87 (м, 1H), 4,98 (д, J=4,82 Гц, 2H), 4,81 (д, J=4,80 Гц, 2H), 4,44-4,67 (м, 5H), 4,40 (с, 1H), 3,98-4,19 (м, 2H), 2,11 (с, 6H), 1,70 (т, J=7,10 Гц, 2H), 1,28 (м, 6H), 1,07 (с, 6 H)</p> |
| Пример 97 | <p>(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-метоксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-изобутил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат</p>  | <p>Способ 9</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,91 (шир. с, 1H), 7,89-8,16 (м, 4H), 7,64 (с, 1H), 7,47 (шир. с, 1 H) 7,25-7,40 (м, 2H) 6,47-6,60 (м, 2H) 5,82 (д, J=15,72 Гц, 1H) 5,54 (д, J=15,72 Гц, 1 H), 4,91 (шир. с, 4H) 4,41-4,65 (м, 4H), 4,03 (т, J=6,46 Гц, 2 H) 3,29 (т, J=6,08 Гц, 2H), 3,14 (с,</p> | <p>ЖХ-МС метод F: время удерживания=2,33 мин, [M+H]⁺=822,1</p> |

| | | | | |
|-----------|---|----------|--|--|
| | | | 3H), 2,55 (шир.с, 2H), 2,11 (д, J=12,17 Гц, 6H) 1,69-1,84 (м, 2H), 1,36 (м, 1H), 1,27 (с, J=7,10 Гц, 6H), 0,69 (с, J=6,3 Гц, 6H) | |
| Пример 98 | (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(метоксиметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид  | Способ 9 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,98 (с, 1H), 7,98 (м, 4H), 7,77-7,65 (м, 2H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,35 (с, 2H), 6,53 (д, J=6,8 Гц, 2H), 5,95 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,52 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,52 (д, J=7,0 Гц, 6H), 3,15 (с, 3H), 2,11 (с, 6H), 1,26 (тд, J=7,1, 3,7 Гц, 6H) | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,30 мин, [M+H] ⁺ =721,4 |
| Пример 99 | (E)-2-(5-карбамоил-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H- | Способ 9 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,87 (с, 3H), 8,02-7,87 (м, 4H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,41 | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,30 мин, [M+H] ⁺ =735,4 |

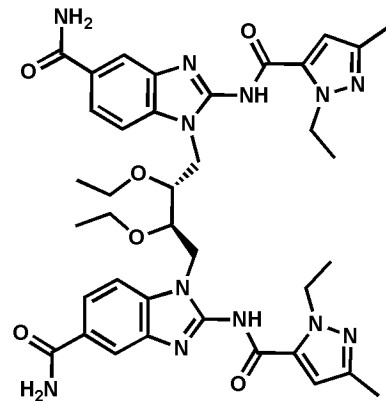
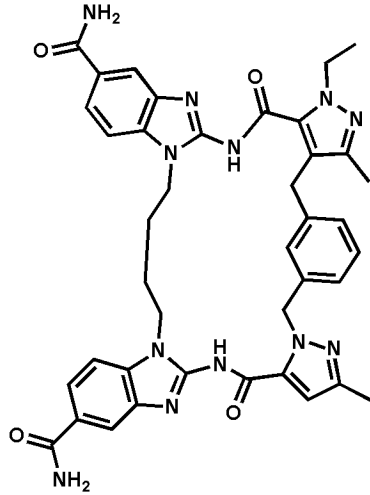
| | | | |
|------------|---|-----------|---|
| | <p>бензо [d]имидазол-7-ил)уксусная кислота</p>  | | <p>(д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32 (с, 2H), 6,52 (д, $J=14,4$ Гц, 2H), 5,95 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 5,48 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,59-4,46 (м, 4H), 3,71 (с, 2H), 2,08 (т, $J=12,1$ Гц, 6H), 1,25 (тд, $J=7,1, 2,6$ Гц, 6H)</p> |
| Пример 100 | <p>1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо [d]имидазол-1-ил)-2,3-диметилбутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо [d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | Способ 16 | <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 7,76 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,55-7,47 (м, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,03 (д, $J=9,7$ Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,62-4,50 (м, 4H), 4,35-4,17 (м, 3H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 2H), 3,38-3,32 (м, 2H), 2,68 (с, 1H), 2,34 (с, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,66-1,48 (м, 2H), 1,38-1,28 (м, 4H), 1,22</p> |
| | | | <p>Время удерживания А: время удерживания=1,335 & 1,362 мин, $[\text{M}]^+=780,7$</p> |

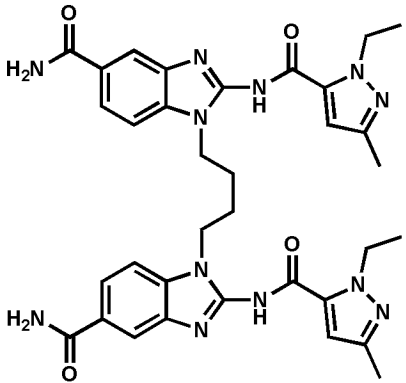
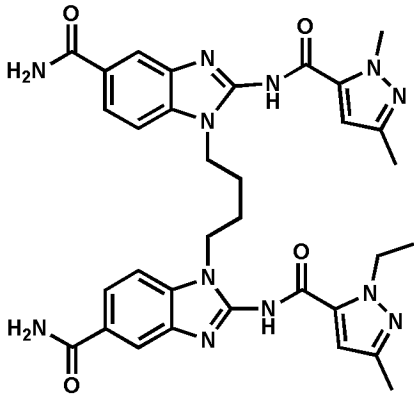
| | | | | |
|------------|---|-----------------------|--|---|
| | | | (с, 2H), 1,04 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,97 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,91 -0,80 (м, 2H) (анализ ЯМР основан на главных пиках основного диастереомера) | |
| Пример 101 | (E)-7-(2-аминоэтил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид формиат | Аналогично способу 15 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 8,41 (шир. с, 3H), 8,00 (шир. д, J=14,1 Гц, 3H), 7,90 (с, 1H), 7,73 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,41-7,34 (м, 3H), 6,53 (шир. с, 2H), 5,98 (д, J=16,4 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,99 (шир. с, 2H), 4,81 (шир. с, 2H), 4,51 (д, J=5,7 Гц, 4H), 3,03 (шир. с, 4H), 2,11 (с, 6H), 2,05 (шир. т, 2H), 1,32-1,13 (м, 6H) | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,16 8 мин, [M] ⁺ = 719,9 |
| |  | | | |
| Пример 102 | 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрагидро-6H- | Способ 13 | ¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₆) δ ppm 8,02 (д, J=1,2 Гц, | ЖХ-МС метод А: время удержива |

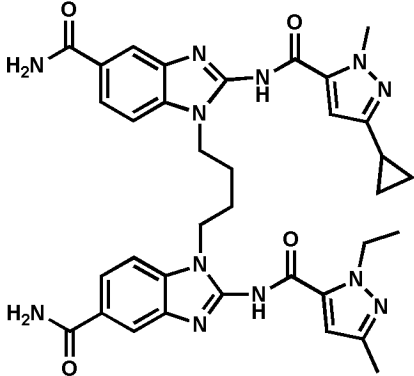
| | | | |
|-------------------|--|--|--|
| | <p>бензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-i]дипиразоло[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]гексаазациклодокозин-3-карбоксамид</p>  | <p>1H), 7,97-7,93 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (тд, J=6,6, 3,4 Гц, 2H), 7,42-7,34 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 4,73 (т, J=5,8 Гц, 4H), 4,52 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 4,34 (т, J=6,9 Гц, 2H), 3,76 (т, J=6,7 Гц, 2H), 3,68-3,63 (м, 2H), 2,84-2,78 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,89-1,82 (м, 2H), 1,42 (дд, J=13,9, 6,4 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,27-1,19 (м, 2H)</p> | <p>ния=1,27 4 мин, [M+H]⁺=691,3</p> |
| <p>Пример 103</p> | <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрагидро-6H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-i]дипиразоло[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]гексаазациклодокозин-24-карбоксамид</p> | <p>Способ 13</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, (метанол-d₄) δ 8,08-8,06 (м, 1H), 7,94-7,90 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 6,85-6,82 (м, 1H), 4,75-4,69 (м, 4H), 4,53-4,46 (м, 3H), 4,36-4,30 (м, 2H), 3,82-3,77 (м,</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,297 мин, [M+H]⁺=691,3</p> |

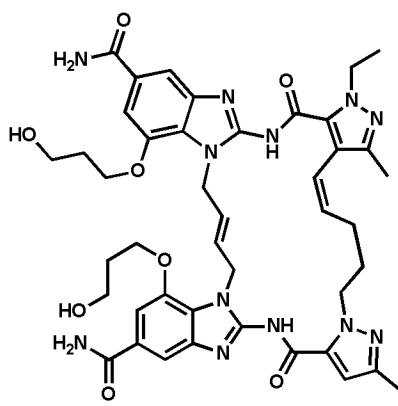
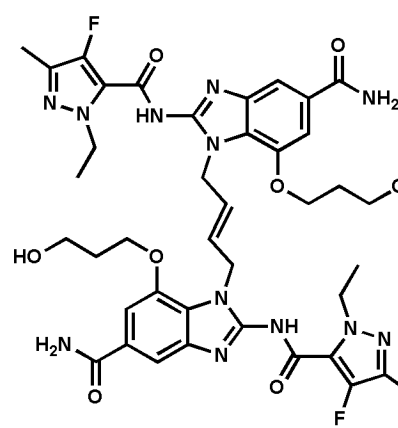
| | | | | |
|------------|---|-----------|--|--|
| |  | | ^2H , 3,69-3,65 (м, 2H), 2,83-2,76 (м, 2H), 2,25-2,21 (м, 3H), 2,19-2,17 (м, 3H), 1,87 (с, 2H), 1,46-1,41 (м, 2H), 1,33-1,32 (м, 3H), 1,25-1,19 (м, 2H) | |
| Пример 104 | <p>8-этил-10,18,30-триметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрагидро-6H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-i]дипиразоло[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]гексаазациклодокозин-3-карбоксамид</p>  | Способ 19 | ^1H ЯМР (400 МГц, (метанол- d_4) δ 8,00 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=15,9, 7,1$ Гц, 3H), 7,39-7,35 (м, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,78 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,53 (дд, $J=14,3, 7,2$ Гц, 4H), 4,00 (с, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,35 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,17 (с, 6H), 1,77 (с, 2H), 1,36 (дд, $J=15,7, 8,6$ Гц, 6H), 1,14 (с, 2H) | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,32 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=705,3$ |
| Пример 105 | <p>35-этил-5,37-диметил-8,33-диоксо-3,4,9,11,18,23,-30,32,35,36-декаазаоктацикло[38,3,1,0^{3,7},0¹⁰,1⁸,0¹²,1⁷,0²³,3¹,0²⁴,</p> | Способ 19 | ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,86 (шир. с, 2H) 8,00-8,01 (м, | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,38 |

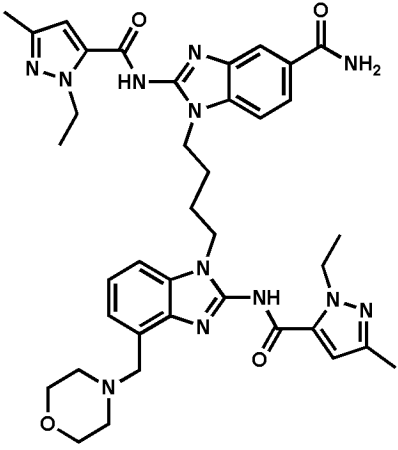
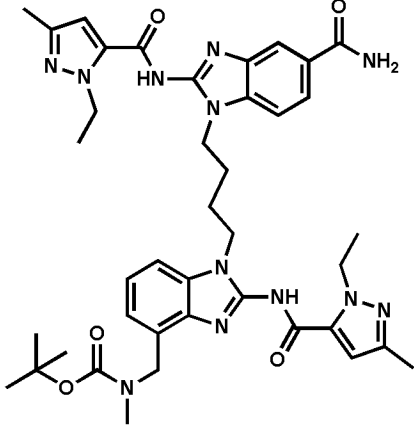
| | | | | |
|---------------|--|--------------|---|---|
| | $^{29}, 0^{34}, ^{38}$]тетратетраконта- 1 (44), 4, 6, 10, - 12 (17), 13, 15, 24 (29), 25, 27, 30, 34 (38), 36, 40, 42- пентадекаен-14, 27- дикарбоксамид | | 4H) 7,77-7,81 (м, 2H) 7,52- 7,58 (м, 2H) 7,36 (с, 2H) 7,14 (т, J= 8,0 Гц, 2H) 6,98-7,00 (м, 1H) 6,61-6,65 (м, 2H) 5,99 (с, 2H) 4,56 (кв, J= 6,7 Гц, 2H) 4,28 (с, 2H) 3,85- 3,96 (м, 4H) 2,15 (с, 3H) 1,93 (м, 3H) 1,40-1,56 (м, 4H) 1,35 (т, J= 6,0 Гц, 3H) | 6 мин, [M+H] ⁺ =7 53,2 |
| Пример 106 | 1,1'-((2R,3R)-2,3- диэтоксипутан-1,4- диил) бис(2-(1-этил-3- метил-1H-пиразол-5- карбоксамидо)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид) | Способ 15 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,93 (шир. с, 2H) 8,02 (с, 4H) 7,81 (дд, J= 8,0, 1,2 Гц, 2H) 7,56 (д, J= 8,4 Гц, 2H) 7,35 (с, 2H) 6,68 (с, 2H) 4,55-4,69 (м, 6H) 4,43-4,48 (м, 2H) 4,05- 4,07 (м, 2H) 3,49-3,57 (м, 2H) 3,13-3,20 (м, 2H) 2,11 (с, 6H) 1,36 (т, J=7,2 Гц, 6H) 0,77 (т, J=7,0 Гц, 6H) | ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,37 2 мин, [M+H] ⁺ =7 66,8 |
| Пример | 1,1'- (бутан-1,4- | Способ 2 | ¹ H ЯМР (400 | ЖХ-МС |

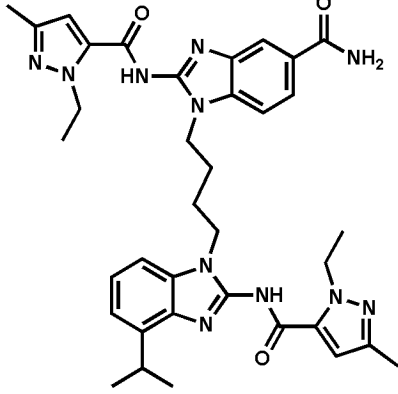
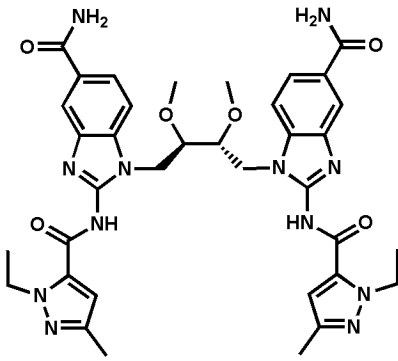


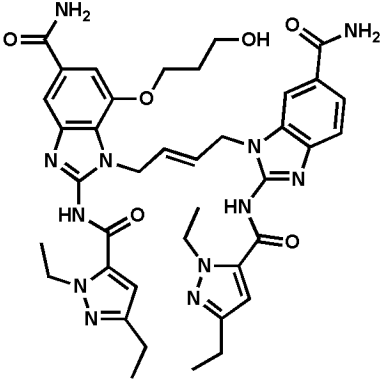
| | | | | |
|---------------|--|--------------|--|---|
| 107 | <p>диил) бис (2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1Н-бензо [d]имидазол-5-карбоксамид) дитрифторацетат</p>  | | <p>МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,85 (шир. с, 2H) 7,99 (с, 4H) 7,77 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,36 (шир. с, 2H), 6,61 (с, 2H), 4,51-4,69 (м, 4H) 4,28 (шир.с, 4H), 2,04-2,21 (м, 6H), 1,88 (шир. с, 4H), 1,31 (т, J=7,07 Гц, 6H)</p> | <p>метод С: время удержива ния=0,76 мин, [M+H]⁺=6 79,6</p> |
| Пример 108 | <p>1- (4- (5-карбамоил-2- (1,3-диметил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1Н-бензо [d]имидазол-1-ил)бутил) -2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1Н-бензо [d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат</p>  | Способ 20 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,82 (шир. с, 2H), 7,98 (с, 4H), 7,76 (дд, J=8,31, 1,47 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,31 Гц, 2H), 7,35 (шир. с, 2H), 6,60 (с, 2H), 4,57 (кв, J=7,01 Гц, 2H) 4,28 (д, J=5,87 Гц, 4H), 4,09 (с, 3H), 2,10 (д, J=4,65 Гц, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,30 (т, J=7,09 Гц, 3H)</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,77 мин, [M+H]⁺=6 65,6</p> |

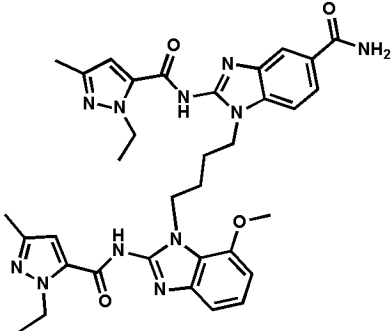
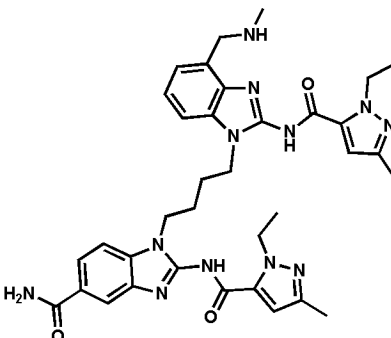
| | | | | |
|-----------------------|--|----------------------|---|---|
| <p>Пример 109</p> | <p>1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(3-циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дифторацетат</p>  | <p>Способ 20</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,84 (шир. с, 2Н), 7,99 (с, 4Н), 7,76 (дд, J=8,56, 1,47 Гц, 2Н), 7,54 (д, J=8,31 Гц, 2Н) 7,35 (шир. с, 2Н) 6,66 (с, 1Н) 6,60 (с, 1Н) 4,57 (кв, J=7,01 Гц, 2Н) 4,26-4,39 (м, 4Н) 4,09 (с, 3Н) 2,09 (с, 3Н) 1,70-1,90 (м, 5Н) 1,31 (т, J=7,09 Гц, 3Н) 0,72-0,83 (м, 2Н) 0,46-0,57 (м, 2Н)</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,84 мин, [M+H]⁺=691,6</p> |
| <p>Пример 110</p> | <p>(11Z,29E)-8-этил-1,26-бис(3-гидроксипропокси)-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,13,14,15,20,21,28,31-декагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'1][1,3,6,15,17]пентаазазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид дигидрохлорид</p> | <p>Способ 19</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,71 (дд, J=5,32, 1,01 Гц, 2Н), 7,44 (дд, J=8,74, 1,14 Гц, 2Н), 6,82 (с, 1Н), 6,46 (д, J=11,15 Гц, 1Н), 5,84-5,96 (м, 1Н), 5,58 (с, 2Н), 5,09 (шир. с, 4Н), 4,62-4,75 (м, 2Н), 4,07-4,23 (м, 4Н),</p> | <p>ЖХ-МС метод L: время удерживания=0,75 мин, [M+H]⁺=863,7</p> |

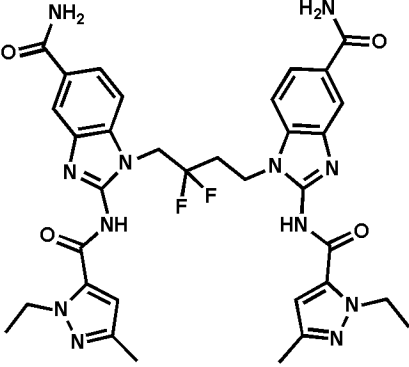
| | | | | |
|------------|---|-----------|---|---|
| |  | | <p>3,72-3,79 (м, 4Н), 3,53-3,58 (м, 2Н), 2,33 (с, 3Н), 2,26 (с, 3Н), 1,93-2,11 (м, 4Н), 1,54-1,71 (м, 4Н), 1,49 (т, J=7,10 Гц, 3Н);</p> | |
| Пример 111 | <p>(Е)-1,1'- (бут-2-ен-1,4-диил) бис (2- (1-этил-4-фтор-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -7- (3-гидроксипропокси) -1Н-бензо [d]имидазол-5-карбоксамид)</p>  | Способ 2 | <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,90 (с, 2Н), 7,99 (шир. с, 2Н), 7,64 (д, J=1,27 Гц, 2Н), 7,29-7,38 (м, 4Н), 5,87 (шир. с, 2 Н), 4,91 (шир. с, 4Н), 4,40-4,62 (м, 6 Н), 4,04 (т, J=6,08 Гц, 4Н), 3,43 (д, J=5,07 Гц, 4Н), 2,10 (с, 6Н), 1,67 (т, J=6,08 Гц, 4Н), 1,24 (т, J=7,10 Гц, 6Н);</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,89 мин, [M+2]⁺ /2= 431,5</p> |
| Пример 112 | <p>2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1- (4- (2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -4- (морфолинометил) -1Н-бензо [d]имидазол-1-ил) бутил) -1Н-бензо [d]имидазол-5-карбоксамид</p> | Способ 16 | <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,80 (с, 1Н), 12,57 (с, 1Н), 7,98 (с, 2Н), 7,77 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,30-7,48 (м,</p> | <p>ЖХ-МС метод A: время удерживания=1,27 5 мин, [M+H]⁺=7 35,3</p> |

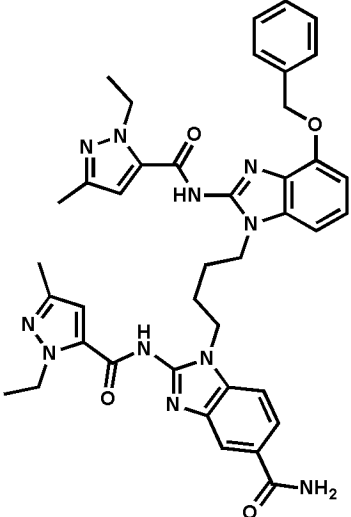
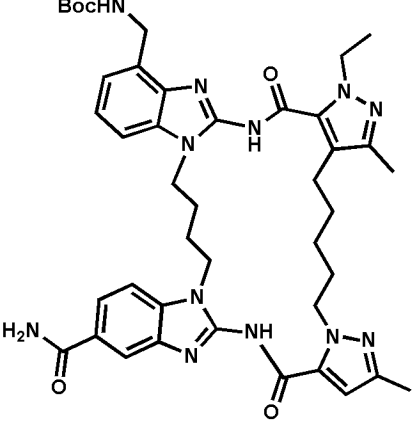
| | | | | |
|------------|--|-----------|---|--|
| |  | | <p>2H), 7,14 (д, J=27,8 Гц, 2H), 6,59 (с, 2H), 4,48-4,67 (м, 4H), 4,27 (с, 4H), 3,81 (с, 2H), 3,70 (с, 4H), 2,42 (с, 4H), 2,11 (с, 4H), 1,88 (с, 6H), 1,30 (тд, J=7,0, 3,4 Гц, 6H)</p> | |
| Пример 113 | <p>трет-бутил ((1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)метил) - (метил) карбамат</p>  | Способ 16 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,81 (с, 2H), 7,99 (т, J=5,1 Гц, 2H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21 (д, J=7,7 Гц, 2H), 6,60 (д, J=12,2 Гц, 2H), 4,48-4,77 (м, 6H), 4,27 (д, J=5,9 Гц, 4H), 2,72 (с, 3H), 2,09 (т, J=4,3 Гц, 6H), 1,87 (с, 4H), 1,44 (с, 9H), 1,28 (тд, J=7,0, 2,4 Гц, 6H)</p> | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,64 6 мин, [M+H] ⁺ =779,3 |
| Пример 114 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-</p> | Способ 16 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,83</p> | ЖХ-МС метод А: время |

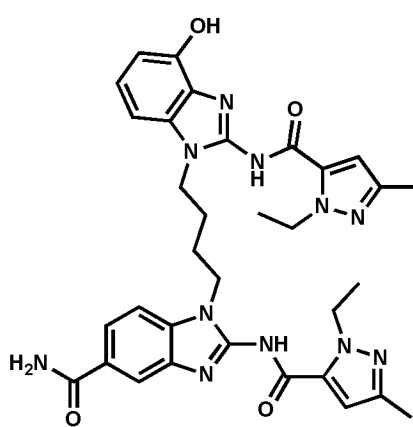
| | | | | |
|-----------------------|--|----------------------|--|---|
| | <p>пиразол-5-карбоксамидо)-4-изопропил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | | <p>(с, 1Н), 12,21 (с, 1Н), 7,98 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 7,77 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,30-7,41 (м, 2Н), 7,07-7,28 (м, 2Н), 6,60 (д, J=10,0 Гц, 2Н), 4,57 (д, J=6,8 Гц, 4Н), 4,28 (с, 4Н), 3,40-3,54 (м, 1Н), 2,11 (с, 6Н), 1,87 (с, 4Н), 1,05-1,47 (м, 12Н)</p> | <p>удержива ния=1,60 1 мин, [M+H]⁺=6 78,5</p> |
| <p>Пример 115</p> | <p>1,1'-((2R,3R)-2,3-диметоксибутан-1,4-диил)бис(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)</p>  | <p>Способ 15</p> | <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,99 (шир. с, 2Н) 8,01 (с, 4Н), 7,81 (д, J=8,56 Гц, 2Н), 7,55 (д, J=8,80 Гц, 2Н), 7,36 (шир. с, 2Н), 6,64 (с, 2Н), 4,53-4,70 (м, 6Н), 4,46 (дд, J=14,06, 8,68 Гц, 2Н), 4,04 (шир. с, 2Н), 3,21 (с, 6Н), 2,11 (с, 6Н), 1,35 (т, J=7,09 Гц, 6Н),</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,29 мин, [M+H]⁺=7 39,8</p> |
| <p>Пример 116</p> | <p>(Е)-1-(4-(6-карбамоил-2-(1,3-диэтил-1Н-пиразол-5-</p> | <p>Способ 16</p> | <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆)</p> | <p>ЖХ-МС метод А:</p> |

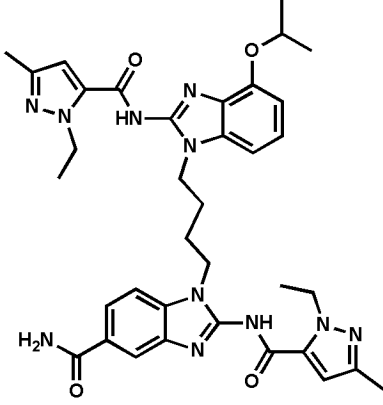
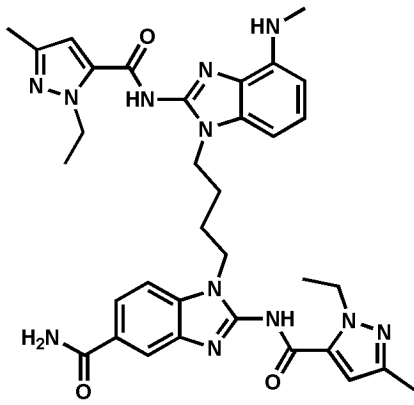
| | | | | |
|-------------------|---|------------------|--|--|
| | <p>карбоксамидо) -1Н-бензо [d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2- (1,3-диэтил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -7- (3-гидроксипропокси) -1Н-бензо [d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | | <p>δ ppm 12,56-13,10 (м, 1Н), 7,99 (с, 2Н), 7,94 (шир. с, 1Н), 7,71 (д, J =8,56 Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,41 (д, J =8,31 Гц, 1Н), 7,34 (шир. с, 3Н), 6,57 (д, J =13,20 Гц, 2Н), 5,98 (с, 1Н), 5,71-5,82 (м, 1 Н), 4,95 (д, J =4,65 Гц, 2Н), 4,84 (д, J =4,89 Гц, 2Н), 4,49-4,62 (м, 5Н), 4,11 (т, J =6,36 Гц, 2Н), 3,48 (кв, J =5,71 Гц, 2 Н), 2,43-2,49 (м, 2 Н), 1,75 (т, J =6,24 Гц, 2Н), 1,28 (т, J =7,09 Гц, 6Н), 1,13 (тд, J =7,64, 3,06 Гц, 6 Н)</p> | <p>время удерживания=1,339 мин, [M+H]⁺=779,8</p> |
| <p>Пример 117</p> | <p>2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -1- (4- (2- (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо) -7-метокси-1Н-бензо [d]имидазол-1-ил) бутил) -1Н-бензо [d]имидазол-5-карбоксамид</p> | <p>Способ 16</p> | <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,82 (с, 2Н), 7,98 (т, J=4,5 Гц, 2Н), 7,73-7,81 (м, 1Н), 7,54 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,33 (с,</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,468 мин, [M+H]⁺=666,3</p> |

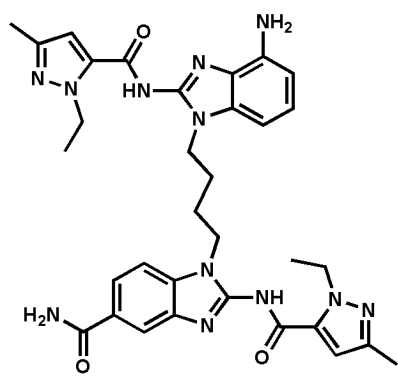
| | | | | |
|------------|--|-----------|---|--|
| |  | | <p>1H), 7,11-7,18 (м, 2H), 6,86 (дд, J=6,0, 3,2 Гц, 1H), 6,59 (д, J=14,3 Гц, 2H), 4,57 (дт, J=13,6, 6,8 Гц, 4H), 4,38 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,11 (д, J=5,9 Гц, 6H), 1,85 (с, 4H), 1,30 (кв, J=7,0 Гц, 6H)</p> | |
| Пример 118 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(метиламино)метил)-1H-бензо[d]имидазол-1ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | Способ 16 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,84 (с, 2H), 8,67 (с, 2H), 7,98 (д, J=1,2 Гц, 2H), 7,77 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (дт, J=15,2, 6,7 Гц, 3H), 6,62 (д, J=2,8 Гц, 2H), 4,54 (ддд, J=30,5, 10,8, 6,4 Гц, 6H), 4,28 (с, 4H), 2,62 (т, J=5,3 Гц, 3H), 2,11 (с, 6H), 1,86 (с, 4H), 1,30 (тд, J=7,1, 3,6 Гц, 6H)</p> | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,25 9 мин, [M+H] ⁺ =679,3 |

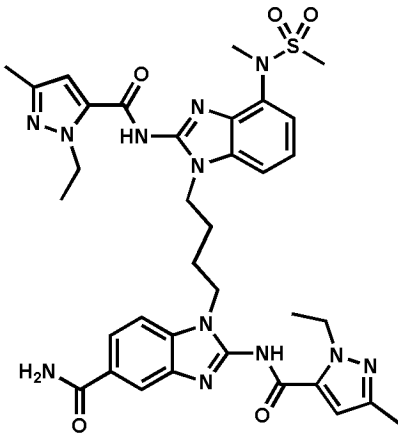
| | | | | |
|-----------------------|---|----------------------|--|--|
| <p>Пример 119</p> | <p>1,1'-(2,2-дифторбутан-1,4-диил) бис (2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)</p>  | <p>Способ 15</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,91 (д, J=31,5 Гц, 2H), 7,99 (с, 3H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (дд, J=14,0, 8,4 Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,67 (д, J=17,3 Гц, 2H), 4,89 (т, J=14,3 Гц, 2H), 4,35-4,68 (м, 6H), 2,61-2,82 (м, 2H), 1,92-2,14 (м, 6H), 1,16-1,39 (м, 6H)</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,29 8 мин, [M+H]⁺=7 15,7</p> |
| <p>Пример 120</p> | <p>1-(4-(4-(бензилокси)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> | <p>Способ 11</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,80 (с, 1H), 12,07 (с, 1H), 7,98 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,94 (шир. с, 1H), 7,75 (дд, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,47-7,59 (м, 3H), 7,39-7,45 (м, 2H), 7,33-7,39 (м, 1H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,14 (шир. с, 2H), 6,92-7,02 (м, 1H), 6,59 (с,</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=1,18 мин, [M+H]⁺=7 42,5</p> |

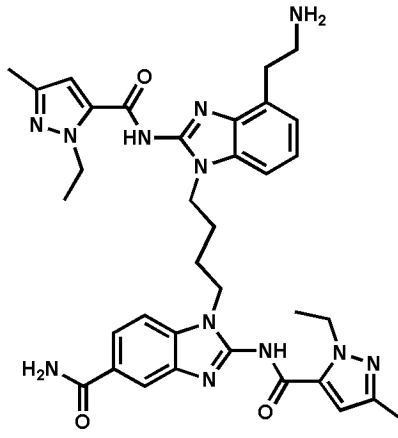
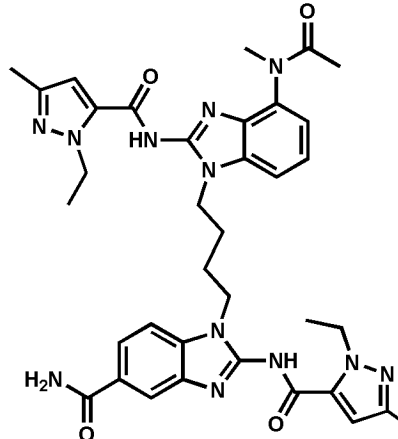
| | | | | |
|-------------------|--|------------------|--|---|
| |  | | <p>2H), 5,30 (с, 2H), 4,43-4,62 (м, 4H), 4,15-4,31 (м, 4H), 2,11 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,85 (шир. с, 4H), 1,28 (дт, J=14,5, 7,2 Гц, 6H)</p> | |
| <p>Пример 121</p> | <p>трет-бутил ((24-карбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекабензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-4-ил)метил)карбамат</p>  | <p>Способ 13</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,90 (шир. с, 1H), 12,36 (шир. с, 1H), 8,02 (шир. с, 2H), 7,84 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,62 (т, J=6,3 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,25 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,74 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,47 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,38 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,15-4,33 (м, 4H), 2,74-2,87 (м, 2H), 2,15 (с,</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=1,10 мин, [M+H]⁺=805,6</p> |

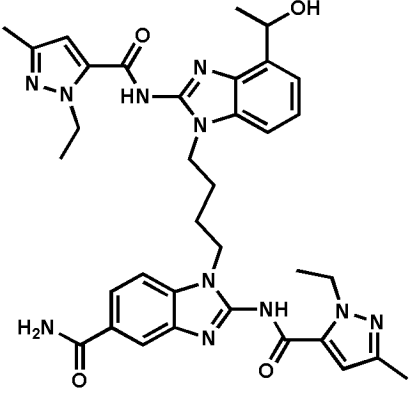
| | | | | |
|------------|---|-----------|--|--|
| | | | 3H), 2,08 (с, 3H), 1,90 (шир. с, 4H), 1,80 (шир. с, 2H), 1,32-1,54 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3H) | |
| Пример 122 | 2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид | Способ 11 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,73 (шир. с, 1H), 7,99 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,81-7,92 (м, 1H), 7,61-7,74 (м, 1H), 7,36-7,50 (м, 1H), 7,14-7,28 (м, 1H), 6,95-7,06 (м, 1H), 6,79-6,90 (м, 1H), 6,58-6,64 (м, 1H), 6,49-6,58 (м, 2H), 4,49-4,64 (м, 4H), 4,13-4,30 (м, 4H), 2,10 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,84 (шир. с, 4H), 1,18-1,37 (м, 6H) | ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,91 мин, [M+H] ⁺ =652,2 |
| |  | | | |
| Пример 123 | 2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-изопропокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид | Способ 11 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,81 (шир. с, 1H), 11,96 (шир. с, 1H), 7,98 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 1H), 7,76 | ЖХ-МС метод C: время удерживания=1,05 мин, [M+H] ⁺ =694,7 |

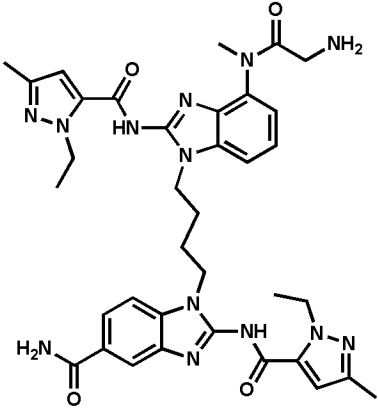
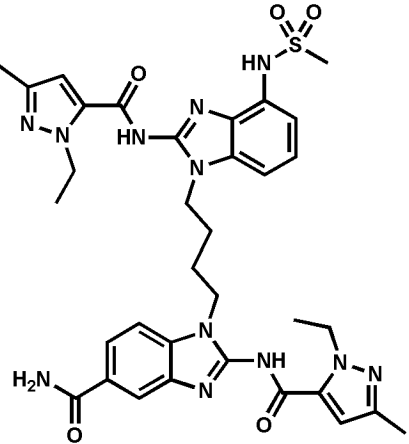
| | | | | |
|------------|---|-----------|---|--|
| |  | | <p>(дд, $J=8,6$, 1,5 Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,33 (шир. с, 1 H), 7,08-7,21 (м, 2 H), 6,91 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,51-6,63 (м, 2 H), 4,81 (шир. с, 1 H), 4,45-4,62 (м, 4H), 4,24 (м, 4 H), 2,11 (с, 6 H), 1,85 (шир. с, 4H), 1,20-1,41 (м, 12H)</p> | |
| Пример 124 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(метиламино)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | Способ 11 | <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 12,83 (с, 1H), 12,38 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,96 (шир. с, 1H), 7,75 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,33 (шир. с, 1H), 7,04 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=7,8$ Гц, 2 H), 6,60 (с, 1 H), 6,55 (с, 1 H), 6,35 (д, $J=8,1$ Гц, 1 H), 4,57 (кв, $J=6,9$ Гц, 4 H), 4,27 (шир. с, 2H), 4,19 (шир. с, 2H),</p> | <p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,92 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=665,6$</p> |

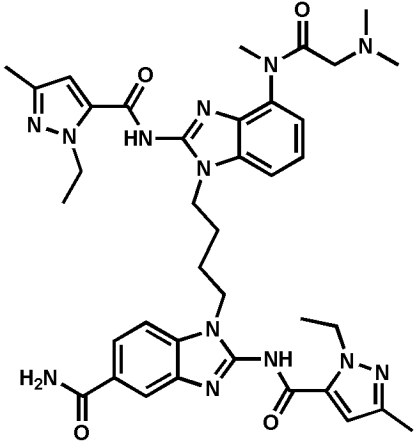
| | | | | |
|------------|---|-----------|---|--|
| | | | 2,79 (д, $J=4,5$ Гц, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,84 (шир. с, 4H), 1,29 (кв, $J=6,8$ Гц, 6H) | |
| Пример 125 | 1-(4-(4-амино-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат | Способ 11 | ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,90 (шир. с, 1H), 12,30 (шир. с, 1H), 7,98 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,96 (шир. с, 1H), 7,76 (дд, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,33 (шир. с, 1H), 6,95 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,56 (кв, $J=7,2$ Гц, 4H), 4,27 (шир. с, 2H), 4,14-4,23 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,84 | ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,88 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=651,6$ |
| |  | | | |

| | | | | |
|---------------|---|--------------|--|---|
| | | | (шир. с, 4H), 1,22-1,36 (м, 6H) | |
| Пример 126 | 2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (N- метилметилсульфонамидо)- 1H-бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид трифторацетат | Способ 11 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,83 (шир. с, 1H), 12,05 (шир. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,96 (шир.с, 1H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,5 Гц, 2 H), 7,41 (шир. с, 1H), 7,27-7,37 (м, 2H), 6,62 (с, 2H), 4,46-4,62 (м, 4 H), 4,27 (шир. с, 4H), 3,31 (с, 3H), 3,05 (с, 3 H), 2,11 (с, 6 H), 1,86 (шир. с, 4H), 1,20-1,34 (м, 6H) | ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,98 мин, [M+H] ⁺ =7 43,7 |
| |  | | | |
| Пример 127 | 1-(4-(4-(2-аминоэтил)-2- (1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)- 1H-бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-2-(1-этил-3- метил-1H-пиразол-5- карбоксамидо)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид трифторацетат | Способ 11 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 7,98 (д, J=1,3 Гц, 2H), 7,73-7,85 (м, 4H), 7,54 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (шир. с, 1H), 7,17-7,24 (м, 1H), 7,09-7,15 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,48- | ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,78 мин, [M+H] ⁺ =6 79,6 |

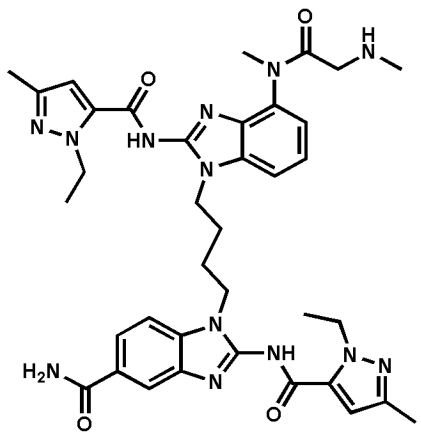
| | | | | |
|---------------|---|--------------|--|---|
| |  | | <p>4,61 (м, 4H), 4,20-4,31 (м, 4H), 3,05-3,19 (м, 4H), 2,11 (с, 6H), 1,86 (шир.с, 4H), 1,29 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,0 Гц, 3H)</p> | |
| Пример 128 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (N-метилацетамидо)-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид</p>  | Способ 11 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,81 (шир. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,97 (шир. с, 1H), 7,76 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,24 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,59 (с, 2H), 4,43- 4,59 (м, 4H), 4,24 (шир. с, 4H), 3,14 (с, 3H), 2,11 (шир. с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,85 (шир.с, 4 H), 1,66 (с, 3H), 1,27 (м, 6 H)</p> | ЖХ-МС метод N: время удержива ния=6,58 4 мин, [M+H] ⁺ =7 07,2 |
| Пример 129 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (1-гидроксиэтил)-1H-</p> | Способ 11 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,83 (с, 1H), 12,23 (с, 1H), 7,92-</p> | ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,95 |

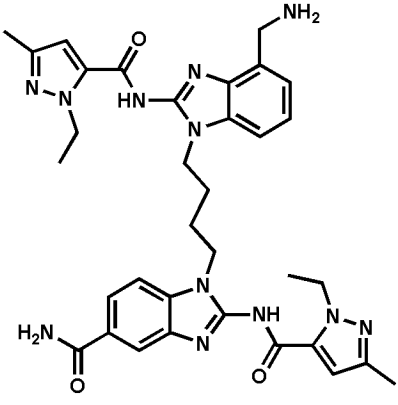
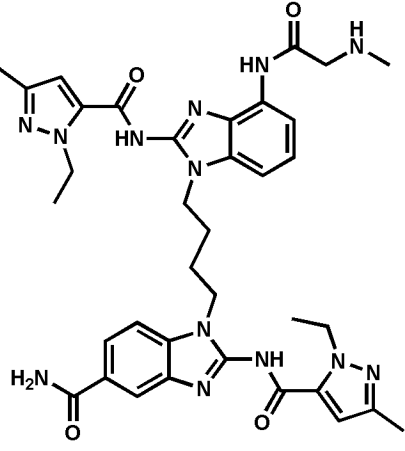
| | | | | |
|-----------------------|---|----------------------|---|---|
| | <p>бензо [d]имидазол-1-ил) бутил) -1Н- бензо [d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | | <p>8,02 (м, 2Н), 7,76 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1Н), 7,54 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,34 (шир. с, 1Н), 7,17 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 6,61 (с, 1Н), 6,58 (с, 1Н), 5,88 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 5,11 (д, J=4,3 Гц, 1Н), 4,56 (м, 4Н), 4,27 (м, 4Н), 2,10 (д, J=1,3 Гц, 6Н), 1,86 (шир. с, 4Н), 1,42 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 1,29 (кв, J=7,3 Гц, 6 Н)</p> | <p>мин, [M+H]⁺=6 80,6</p> |
| <p>Пример 130</p> | <p>1-(4-(4-(2-амино-N-метилацетида)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо [d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо [d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат</p> | <p>Способ 11</p> | <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,81 (шир. с, 1Н), 8,16 (шир. с, 1 Н), 7,99 (с, 2 Н), 7,92 (шир. с, 2Н), 7,77 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1Н), 7,64 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,48-7,59 (м, 1Н), 7,35 (м, 1Н), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1Н),</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,78 мин, [M+H]⁺=7 22,6</p> |

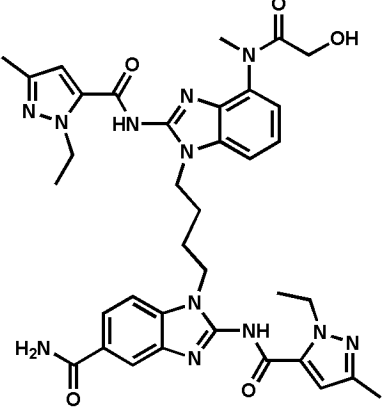
| | | | | |
|------------|--|-----------|--|---|
| |  | | <p>7,23-7,29 (м, 1Н), 6,68 (шир. с, 1Н), 6,61 (с, 1Н), 4,56 (кв, J=6,9 Гц, 4Н), 4,46 (шир. с, 2Н), 4,26 (шир. с, 4Н), 3,24 (с, 3Н), 2,08-2,15 (м, 6Н), 1,86 (шир. с, 4Н), 1,19-1,35 (м, 6Н)</p> | |
| Пример 131 | <p>2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(метилсульфонамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат</p>  | Способ 11 | <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 10,37 (с, 1Н), 7,98 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,96 (шир. с, 1Н), 7,76 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,34 (шир. с, 1Н), 7,31 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1Н), 7,17-7,27 (м, 2Н), 6,61 (с, 1Н), 6,59 (с, 1Н), 4,51-4,61 (м, 4Н), 4,16-4,34 (м, 4Н), 3,04 (с, 3Н), 2,10 (с, 3Н), 2,09 (с, 3Н), 1,86 (шир. с, 4Н), 1,30 (тд, J=7,2, 2,8 Гц,</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,90 мин, [M+H]⁺=729,6</p> |

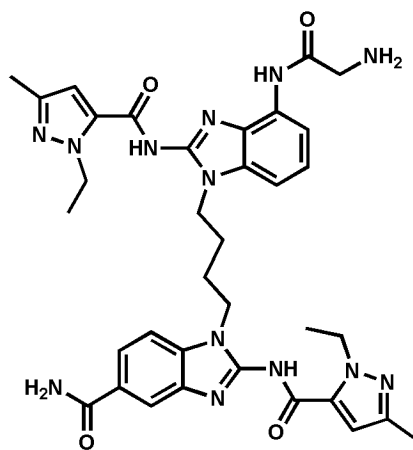
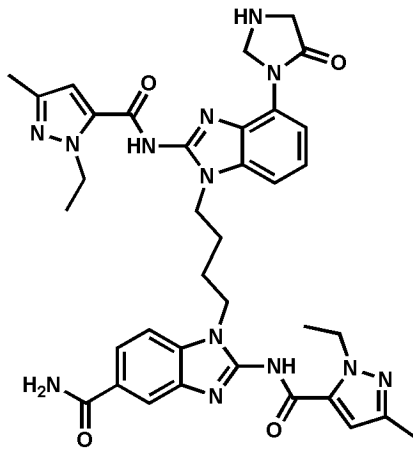
| | | | |
|--|------------------|---|---|
| <p>Пример 132</p> <p>1-(4-(4-(2-(диметиламино)-N-метилацетидамо)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-трифторацетат</p>  | <p>Способ 11</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆)</p> <p>δ ppm 12,8 (шир. с, 1H), 9,50 (шир. с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,78 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (шир. с, 1H), 7,21-7,33 (м, 2H), 6,62 (с, 2H), 4,52-4,63 (м, 6H), 4,28 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 2,70 (д, J=4,0 Гц, 6H), 2,11 (д, J=1,5 Гц, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,28 (дт, J=14,1, 7,0 Гц, 6H)</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,79 мин, [M+H]⁺=750,7</p> |
| <p>Пример 133</p> <p>1-(4-(4-(2-(диметиламино)ацетидамо)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-трифторацетат</p> | <p>Способ 11</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆)</p> <p>δ ppm 12,82 (шир.с, 1H), 12,7 (шир. с, 1H), 10,91 (с, 1 H), 9,94 (шир. с, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,76 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,8</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,80 мин, [M+2H]⁺/2= 369,0</p> |

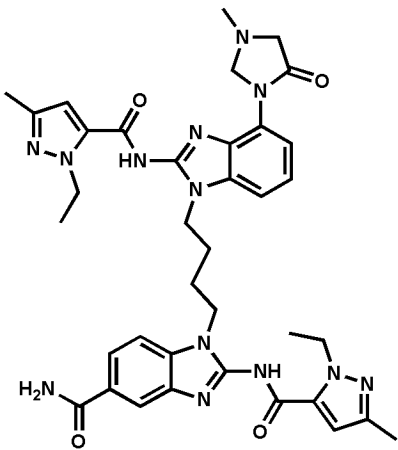
| | | | | |
|------------|--|-----------|--|---|
| | | | <p>Гц, 2H), 7,18-7,28 (м, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,55 (кв, $J=6,8$ Гц, 4H), 4,27 (шир. с, 6H), 2,92 (с, 6H), 2,10 (с, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,29 (т, $J=7,0$ Гц, 6H)</p> | |
| Пример 134 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(2-гидроксиацетиламино)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид бис-трифторацетат</p> | Способ 11 | <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 12,83 (шир. с, 1H), 12,52 (шир. с, 1H), 10,32 (шир. с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,97 (шир. с, 1H), 7,76 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,30 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,16-7,23 (м, 1H), 6,61 (с, 2H), 4,50-4,62 (м, 4H), 4,27 (шир. с, 4H), 4,14 (с, 2H), 2,68 (шир. с, 1H), 2,11 (с, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,30 (кв, $J=7,0$ Гц, 6H)</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,86 мин, $[M+2H]^+/2=355,4$</p> |
| Пример | <p>2-(1-этил-3-метил-1H-</p> | Способ | <p>^1H ЯМР (400</p> | ЖХ-МС |

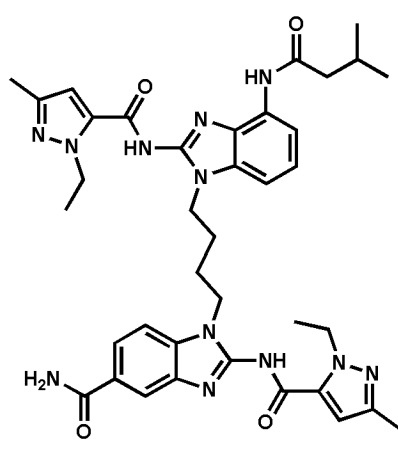
| | | | | |
|------------|---|-----------|---|--|
| 135 | <p>пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(N-метил-2-(метиламино)ацетиламино)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-трифторацетат</p>  | 11 | <p>МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,83 (шир. с, 1Н), 8,61 (шир. с, 1Н), 7,91-8,04 (м, 2 Н), 7,77 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,63 (шир. с, 1Н), 7,44-7,59 (м, 2Н), 7,19-7,40 (м, 3Н), 6,55-6,64 (м, 2Н), 4,48-4,63 (м, 4Н), 4,26 (шир. с, 6Н), 3,33 (с, 1Н), 3,24 (с, 2Н), 2,63-2,71 (м, 1Н), 2,44 (т, $J=5,1$ Гц, 2Н), 2,05-2,19 (м, 6Н), 1,76-1,95 (м, 4Н), 1,28 (кв, $J=6,7$ Гц, 6Н)</p> | метод D: время удерживания=0,79 мин, [M+2H] ⁺ /2= 369,0 |
| Пример 136 | <p>1-(4-(4-(аминометил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трис-трифторацетат</p> | Способ 11 | <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,82 (шир. с, 1Н), 12,53 (шир. с, 1Н), 8,05 (шир. с, 3Н), 7,97 (с, 2Н), 7,76 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 7,55 (т, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,25-7,39 (м, 3Н), 6,61 (с, 2Н), 4,56 (д, $J=7,0$ Гц, 4Н), 4,38 (м,</p> | ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,76 мин, [M+2H] ⁺ /2= 333,4 |

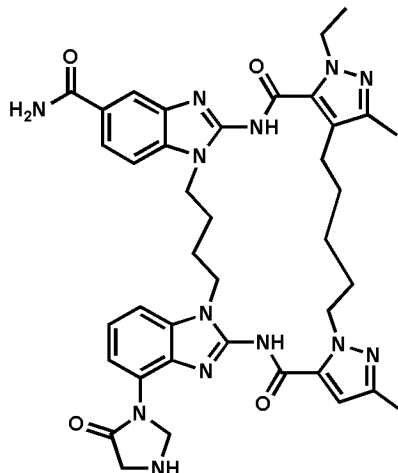
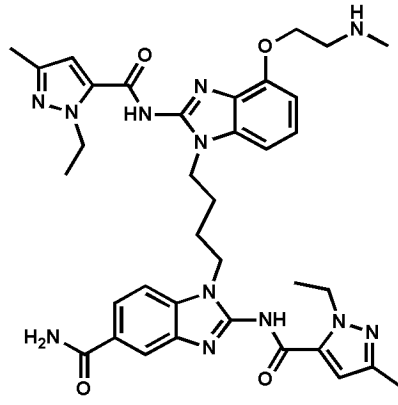
| | | | | |
|------------|--|-----------|--|--|
| |  | | <p>2H), 4,27 (шир. с, 4H), 2,10 (с, 6H), 1,84 (шир. с, 4H), 1,21-1,36 (м, 6H)</p> | |
| Пример 137 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(2-(метиламино)ацетамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат</p>  | Способ 11 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,80 (шир. с, 1H), 12,54 (шир. с, 1H), 10,86 (шир. с, 1H), 8,88 (шир. с, 2H), 7,97 (с, 2H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,19-7,27 (м, 1H), 6,59 (с, 2H), 4,55 (кв, J=7,0 Гц, 4H), 4,26 (м, 4H), 4,08 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,63-2,72 (м, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,29 (т, J=7,0 Гц, 6H)</p> | ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,79 мин, [M+2H] ⁺ /2= 362,0 |
| Пример 138 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-</p> | Способ 11 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆)</p> | ЖХ-МС метод D: |

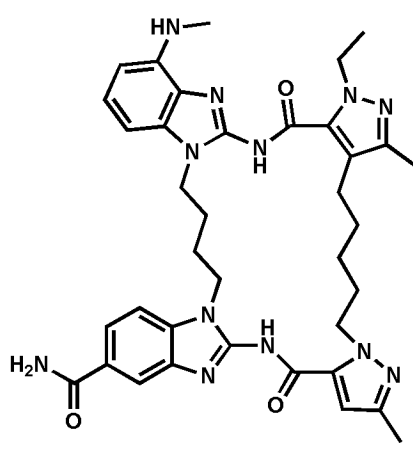
| | | | | |
|---------------|---|--------------|--|---|
| | <p>(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(2-гидрокси-N-метилацетидамо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид бис-трифторацетат</p>  | | <p>δ ppm 12,83 (шир. с, 2Н), 7,99 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,96 (шир. с, 1Н), 7,76 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1Н), 7,54 (шир. с, 2Н), 7,33 (шир. с, 1Н), 7,26 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 7,19 (д, J=7,3 Гц, 1 Н), 6,61 (шир. с, 2Н), 4,45-4,63 (м, 4Н), 4,25 (шир. с, 4Н), 3,44-3,86 (шир. с, 2Н), 3,29 (шир. с, 1Н), 3,18 (шир. с, 3Н), 2,11 (шир. с, 3Н), 2,10 (шир. с, 3Н), 1,86 (шир. с, 4Н), 1,21-1,35 (м, 6Н)</p> | <p>время удержива ния=0,86 мин, [M+2H]⁺/ 2= 362,4</p> |
| Пример 139 | <p>1-(4-(4-(2-аминоацетидамо)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> | Способ 11 | <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,82 (шир. с, 1Н), 12,6 (шир. с, 1Н), 10,81 (с, 1Н), 8,20 (шир. с, 3Н), 7,97 (д, J=1,3 Гц, 2Н), 7,76 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=8,0</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,79 мин, [M+H]⁺=7 08,6</p> |

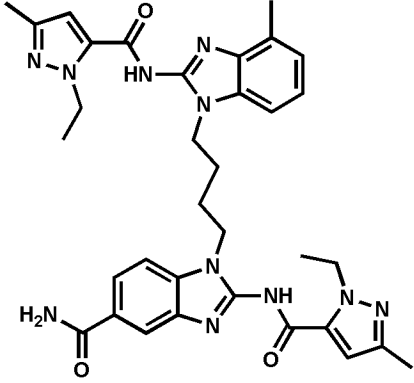
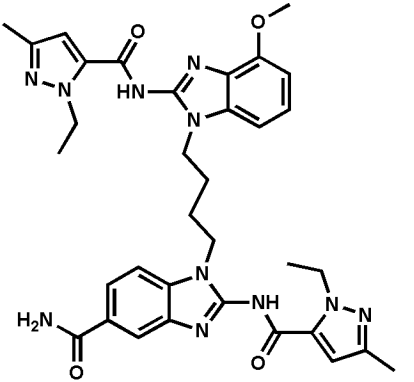
| | | | | |
|------------|--|-----------|--|--|
| |  | | <p>Гц, 1 Н), 7,53 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,33 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,19-7,28 (м, 1Н), 6,59 (с, 2 Н), 4,55 (кв, $J=7,0$ Гц, 4Н), 4,26 (д, $J=6,3$ Гц, 4Н), 3,85-4,02 (м, 2Н), 2,10 (с, 6Н), 1,87 (шир. с, 4Н), 1,29 (т, $J=7,2$ Гц, 6Н)</p> | |
| Пример 140 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(5-оксоимидазолидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | Способ 11 | <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 12,7 (шир. с, 1Н), 12,4 (шир. с, 1Н), 7,96 (с, 2Н), 7,74 (дд, $J=8,4, 1,3$ Гц, 1Н), 7,51 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н), 7,38 (д, $J=8,1$ Гц, 1 Н), 7,35 (шир. с, 1Н), 7,23 (т, $J=8,1$ Гц, 1 Н), 6,98 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 6,61 (с, 1Н), 6,59 (с, 1Н), 4,86 (шир. с, 2Н), 4,46-4,64 (м, 4Н), 4,26 (шир. с, 4Н), 3,73 (шир. с, 1Н), 3,55 (шир. с, 2Н),</p> | <p>ЖХ-МС метод Е: время удерживания=0,73 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=720,9$</p> |

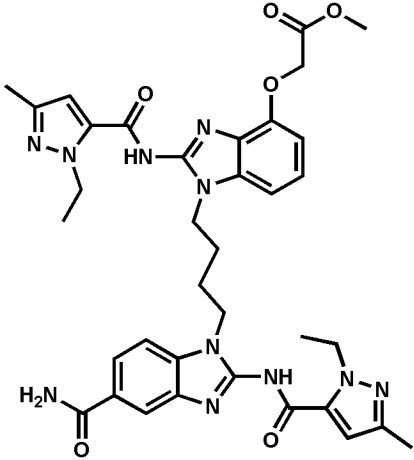
| | | | | |
|---------------|---|--------------|---|---|
| | | | 2,10 (с, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,21-1,38 (м, 6H) | |
| Пример 141 | 2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (3-метил-5- оксоимидазолидин-1-ил)-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид | Способ 11 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,81 (шир. с, 1H), 12,24 (шир. с, 1H), 7,97 (с, 2 H), 7,75 (дд, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,25 (т, J=8,1 Гц, 1 H), 7,00 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,59 (шир. с, 1H), 4,66 (шир. с, 2H), 4,48-4,61 (м, 4H), 4,27 (шир. с, 4H), 3,51 (шир. с, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,80-1,93 (м, 4H), 1,22- 1,36 (м, 6H) | ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,82 мин, [M+H] ⁺ =7 34,6 |
| |  | | | |
| Пример 142 | 2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (3-метилбутанамидо)-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- | Способ 11 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,82 (шир. с, 1H), 12,53 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 7,91-8,01 (м, 2H), 7,76 (дд, | ЖХ-МС метод E: время удержива ния=0,99 мин, [M+H] ⁺ =7 36,1 |

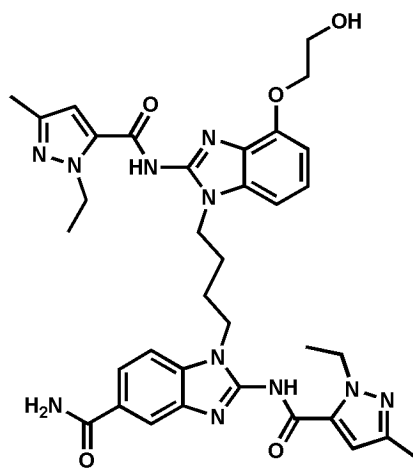
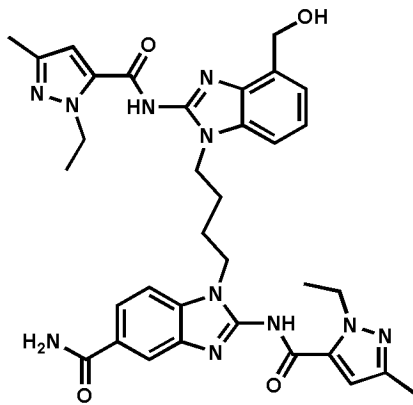
| | | | | |
|------------|---|-----------|---|--|
| | <p>карбоксамид</p>  | | $J=8,4, 1,3$ Гц, 1Н), 7,65 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,54 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н), 7,34 (шир. с, 1Н), 7,22-7,30 (м, 1Н), 7,12-7,21 (м, 1Н), 6,59 (с, 1Н), 6,58 (с, 1Н), 4,56 (q, $J=7,0$ Гц, 4Н), 4,18-4,32 (м, 4Н), 2,33 (д, $J=7,1$ Гц, 2Н), 2,15 (м, 1Н), 2,09 (с, 6Н), 1,86 (шир. с, 4Н), 1,29 (тд, $J=7,0, 4,6$ Гц, 6Н), 0,98 (д, $J=6,6$ Гц, 6Н) | |
| Пример 143 | <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-23-(5-оксоимидазолидин-1-ил)-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]-имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо-[2,1-р]дипиразол[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогензайкозин-3-карбоксамид</p> | Способ 13 | ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,02 (с, 1Н), 7,98 (шир. с, 1Н), 7,82 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,60 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,28-7,40 (м, 2 Н), 7,06 (шир. с, 1Н), 6,55 (шир. с, 1Н), 4,87 (шир. с, 2Н), 4,74 (шир. с, 2Н), 4,47 (кв, $J=7,3$ Гц, 2 | <p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,83 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=760,4$</p> |

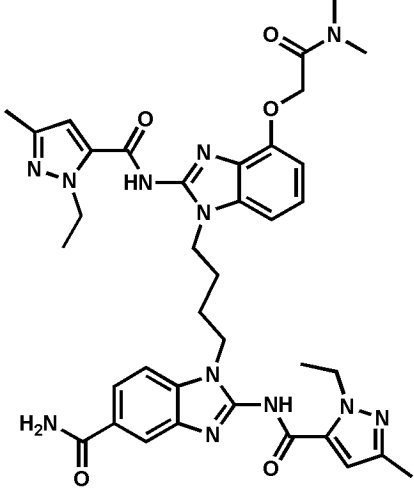
| | | | | |
|------------|--|-----------|--|--|
| |  | | <p>H), 4,24 (шир. с, 4H), 3,55 (шир. с, 2H), 2,82 (шир. с, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,92 (шир. с, 4H), 1,81 (шир. с, 2H), 1,49 (шир. с, 2H), 1,38 (шир. с, 2H), 1,30 (т, J=6,9 Гц, 3H)</p> | |
| Пример 144 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(2-(метиламино)этоксид)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-6-карбоксамид</p>  | Способ 11 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,81 (шир. с, 1H), 11,98 (шир. с, 1H), 8,90 (шир. с, 2H), 7,97 (с, 2H), 7,76 (дд, J=8,3, 1,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,35 (шир. с, 1H), 7,14-7,22 (м, 2H), 6,91 (дд, J=6,1, 2,9 Гц, 1H), 6,59 (с, 2H), 4,55 (кв, J=6,7 Гц, 4H), 4,37 (т, J=4,4 Гц, 2H), 4,25 (д, J=7,6 Гц, 4H), 3,39 (с, 3H), 2,71 (т, J=5,1 Гц, 3H), 2,10 (с, 6H), 1,85</p> | ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,79 мин, [M+H] ⁺ =709,4 |

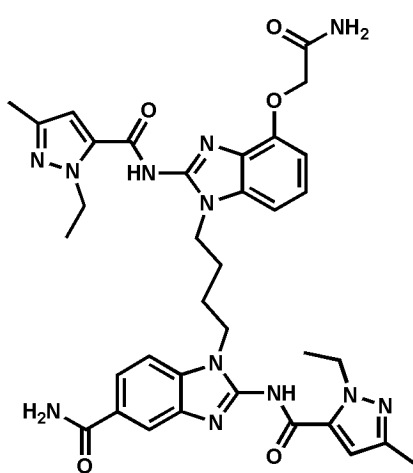
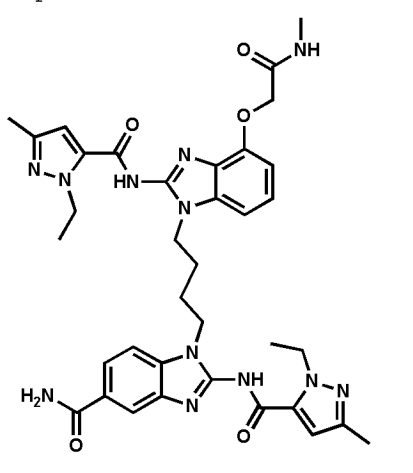
| | | | | |
|---------------|--|--------------|--|--|
| | | | (шир. с, 4H), 1,28 (тд, J=7,1, 5,1 Гц, 6H) | |
| Пример 145 | 8-этил-10,18-диметил-4-(метиламино)-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо-[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксамид | Способ 13 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,92 (шир. с, 1H) 12,45 (с, 1H) 8,02 (шир. с, 2H) 7,84 (д, J=8,56 Гц, 1H) 7,66 (д, J=8,31 Гц, 1H) 7,39 (шир. с, 1H) 7,12 (т, J=8,07 Гц, 1H) 6,72-6,86 (м, 2H) 6,58 (с, 1H) 6,39 (д, J=8,07 Гц, 1H) 4,75 (шир. с, 2H) 4,48 (кв, J=7,01 Гц, 2H) 4,27 (шир. с, 2H) 4,16 (шир. с, 2H) 2,82 (д, J=4,65 Гц, 4H) 2,74-2,79 (м, 1H) 2,16 (с, 3H) 2,08 (с, 3H) 1,89 (шир. с, 4H) 1,80 (шир. с, 2H) 1,48 (шир. с, 2H) 1,37 (шир. с, 2H) 1,30 (т, J=6,97 Гц, 3H) | ЖХ-МС метод D: время удержива ния=1,01 01 мин, [M+H] ⁺ =7 05,4 |
| |  | | | |
| Пример 146 | 2-(1-этил-3-метил-1H-пирозол-5-карбоксамидо)-1- | Способ 11 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) | ЖХ-МС метод C: |

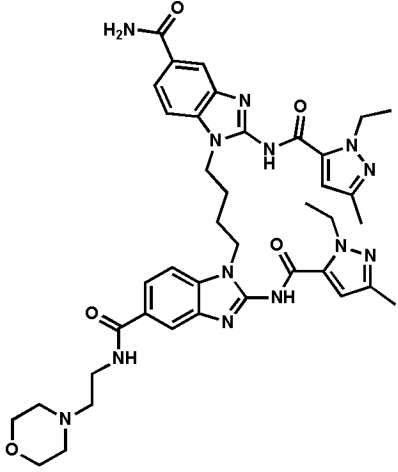
| | | | | |
|-------------------|---|------------------|---|---|
| | <p>(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат</p>  | | <p>δ ppm 1,29 (м, 6H) 1,85 (шир. с, 4H) 2,07-2,19 (м, 6H) 4,25 (д, J=7,83 Гц, 4H) 4,55 (квинт, J=6,69 Гц, 4H) 6,59 (с, 2H) 7,01-7,19 (м, 2H) 7,30-7,41 (м, 2H) 7,53 (д, J=8,34 Гц, 1H) 7,75 (дд, J=8,46, 1,39 Гц, 1H) 7,92-8,05 (м, 2H) 12,83 (шир. с, 2H)</p> | <p>время удерживания=0,98 мин, [M+N]⁺=650,5</p> |
| <p>Пример 147</p> | <p>метил 2-((1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)окси)ацетат дитрифторацетат</p>  | <p>Способ 11</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 1,22-1,34 (м, 6H) 1,85 (шир. с, 4H), 2,11 (д, J=1,00 Гц, 6H), 3,94 (с, 3H) 4,24 (д, J=9,29 Гц, 4H), 4,45-4,60 (м, 4H), 6,56-6,64 (м, 2H), 6,90 (д, J=7,78 Гц, 1H) 7,12-7,23 (м, 2H), 7,33 (шир. с, 1H), 7,51 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,75 (дд, J=8,53, 1,51 Гц, 1H), 7,97</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=1,03 мин, [M+N]⁺=666,5</p> |

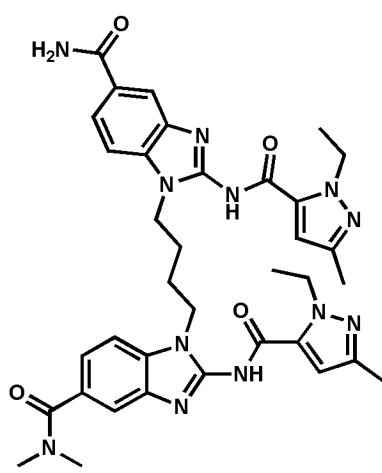
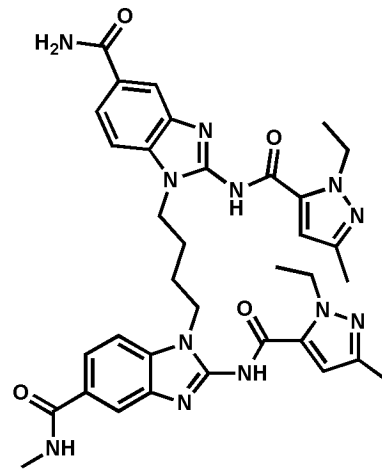
| | | | | |
|------------|--|-----------|---|--|
| | | | (д, $J=1,51$ Гц, 2H), 12,80 (шир. с, 2H) | |
| Пример 148 | 2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат | Способ 16 | ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 1,29 (м, 6 H) 1,86 (шир. с, 4H) 2,11 (с, 6H) 3,71 (с, 3H) 4,25 (шир. с, 4H) 4,56 (кв, $J=7,01$ Гц, 4H) 6,58-6,65 (м, 2H) 5,00 (с, 2H) 6,88 (шир. с, 1H) 7,12-7,22 (м, 2H) 7,30 (шир. с, 1H) 7,51 (д, $J=8,31$ Гц, 1H) 7,75 (дд, $J=8,44, 1,59$ Гц, 1H) 7,90-8,00 (м, 2H) 12,79 (шир. с, 2H) | ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,97 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=724,5$ |
| |  | | | |
| Пример 149 | 2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(2-гидроксиэтокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат | Способ 16 | ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 1,20-1,39 (м, 6H) 1,85 (шир. с, 4H) 2,10 (д, $J=1,96$ Гц, 6H) 3,74-3,82 (м, 3H), 4,13 (т, $J=4,52$ Гц, 2H), 4,20-4,31 (м, 4H), 4,48-4,61 (м, 4H), 6,60 (с, 2H), 6,87 (д, | ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,90 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=696,4$ |

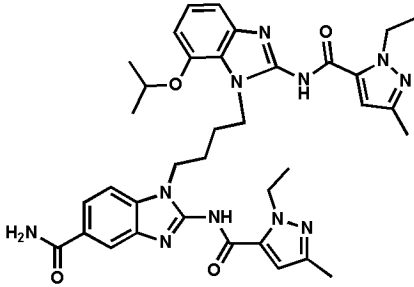
| | | | | |
|---------------|---|--------------|---|---|
| |  | | $J=7,58$ Гц, 1H), 7,10-7,20 (м, 2H), 7,34 (шир. с, 1H), 7,53 (д, $J=8,31$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,56$, 1,47 Гц, 1H), 7,97 (д, $J=1,47$ Гц, 2H), 12,11 (шир. с, 1H) 12,83 (шир. с, 2H) | |
| Пример 150 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-4- (гидроксиметил)-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид дитрифторацетат</p>  | Способ 11 | ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 1,24- 1,35 (м, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 2,00-2,14 (м, 6H), 4,27 (д, $J=4,65$ Гц, 4H), 4,56 (квинт, $J=7,21$ Гц, 4H), 4,83 (с, 2H) 6,60 (д, $J=8,56$ Гц, 2H), 7,06-7,12 (м, 1H) 7,14- 7,23 (м, 1H), 7,31 (шир. с, 1H), 7,41 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,31$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,56$, 1,47 Гц, 1H), 7,89- 8,01 (м, 2 H), 12,17 (шир. с, 1H) 12,80 (шир. с, 2H) | ЖХ-МС метод D: время удержива ния=0,89 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=6$ 66,5 |

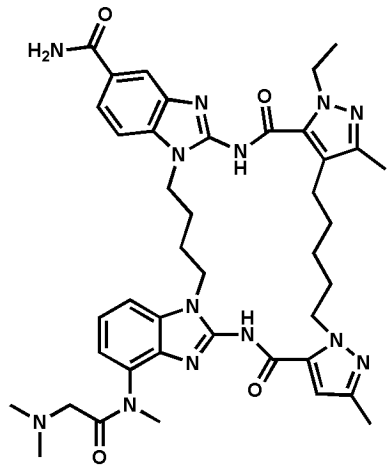
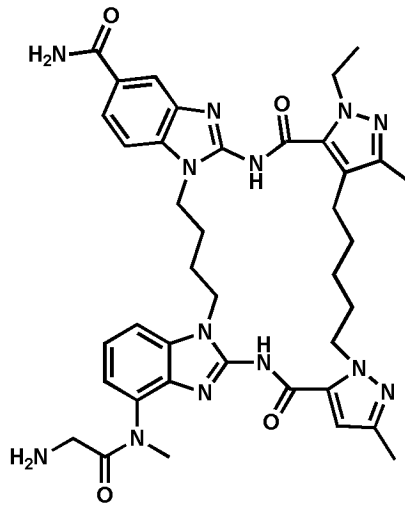
| | | | | |
|-----------------------|---|----------------------|--|---|
| <p>Пример 151</p> | <p>1-(4-(4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | <p>Способ 16</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 1,18-1,38 (м, 6H), 1,80-1,94 (м, 4H), 2,11 (с, 6H), 2,85 (с, 3 H), 3,00 (с, 3 H), 4,26 (д, J=10,27 Гц, 4H), 4,49-4,64 (м, 4H), 5,02 (с, 2H), 6,60 (д, J=9,29 Гц, 2H) 6,81-6,92 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 2 H) 7,30 (шир. с, 1H), 7,52 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,44, 1,35 Гц, 1H), 7,87-8,03 (м, 2H) 12,09 (шир. с, 1H), 12,80 (с, 1 H)</p> | <p>ЖХ-МС метод E: время удерживания=0,88 мин, [M+H]⁺=737,5</p> |
| <p>Пример 152</p> | <p>1-(4-(4-(2-амино-2-оксоэтокси)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат</p> | <p>Способ 16</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 1,26-1,33 (м, 6H), 1,86 (шир. с, 4H), 2,07-2,14 (м, 6H), 4,25 (д, J=9,54 Гц, 6H), 4,51-4,60 (м, 4H) 6,59 (д, J=7,09 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=5,62, 3,42 Гц, 1H), 7,13-7,16 (м, 2H),</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,86 мин, [M+H]⁺=709,4</p> |

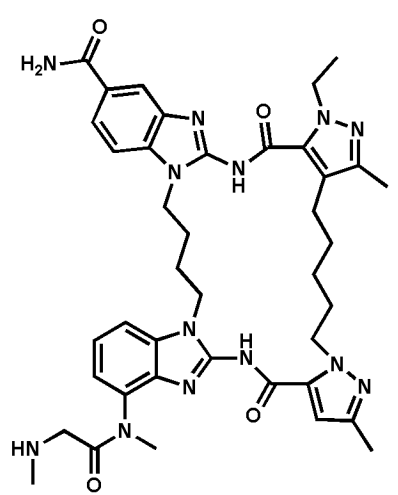
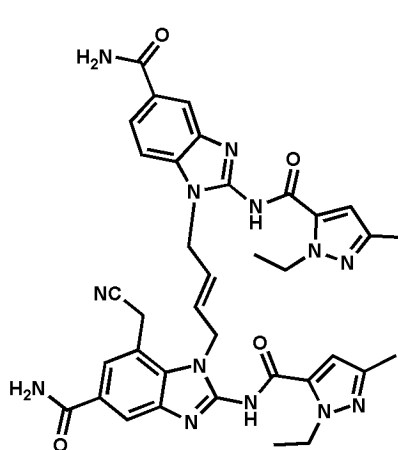
| | | | | |
|------------|--|-----------|--|--|
| |  | | <p>7,30 (шир. с, 1H), 7,50-7,59 (м, 2H), 7,76 (дд, $J=8,31$, 1,47 Гц, 1H), 7,89-8,01 (м, 2H), 8,44 (шир. с, 1H), 12,77 (шир. с, 2H)</p> | |
| Пример 153 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | Способ 16 | <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 1,25-1,35 (м, 6 H), 1,86 (шир. с, 4H), 2,04-2,18 (м, 6H), 2,75 (д, $J=4,40$ Гц, 3H), 4,25 (шир. с, 4H), 4,52-4,63 (м, 7H), 6,54-6,63 (м, 2H), 6,84-6,90 (м, 1H), 7,16 (д, $J=4,65$ Гц, 2H), 7,31 (шир. с, 1H), 7,53 (д, $J=8,31$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=8,31$ Гц, 1H), 7,90-8,01 (м, 2H), 8,64 (д, $J=4,40$ Гц, 1H), 12,31 (шир. с, 1H), 12,80 (шир. с, 1H)</p> | ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,89 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=723,5$ |
| Пример | 1-(4-(5-карбамоил-2-(1- | Способ | ^1H ЯМР (400 | ЖХ-МС |

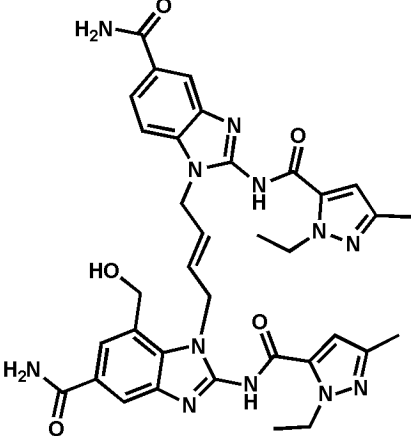
| | | | | |
|------------|---|-----------|--|--|
| 154 | <p>этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-N-(2-морфолиноэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> <p>трис(трифторацетат)</p>  | 11 | <p>МГц, ДМСО-d₆)</p> <p>δ ppm 9,66</p> <p>(шир. с, 1Н),</p> <p>8,70-8,77 (м,</p> <p>1Н), 7,98 (с,</p> <p>3Н) 7,68-7,81</p> <p>(м, 2Н), 7,57</p> <p>(дд, J=19,20,</p> <p>8,34 Гц, 2Н),</p> <p>7,38 (шир. с,</p> <p>1Н), 6,61 (д,</p> <p>J=9,60 Гц,</p> <p>2Н), 4,51-4,66</p> <p>(м, 4Н), 4,29</p> <p>(шир. с, 4Н),</p> <p>4,03 (д,</p> <p>J=11,87 Гц,</p> <p>2Н), 3,54-3,75</p> <p>(м, 6Н), 3,35</p> <p>(шир. с, 2Н),</p> <p>3,16 (д,</p> <p>J=9,60 Гц,</p> <p>2Н), 2,07-2,13</p> <p>(м, 1Н), 2,11</p> <p>(с, 6Н), 1,88</p> <p>(шир. с, 4Н),</p> <p>1,31 (м,</p> <p>J=7,07 Гц, 6Н)</p> | <p>метод С:</p> <p>время</p> <p>удержива</p> <p>ния=0,75</p> <p>мин,</p> <p>[M+H]⁺=7</p> <p>92,7</p> |
| Пример 155 | <p>1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-N,N-диметил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> | Способ 11 | <p>¹Н ЯМР (400</p> <p>МГц, ДМСО-d₆)</p> <p>δ ppm 12,73-</p> <p>12,87 (м, 2Н),</p> <p>7,97 (с, 1Н),</p> <p>7,75 (д,</p> <p>J=8,34 Гц,</p> <p>1Н), 7,48-7,58</p> <p>(м, 3Н), 7,34</p> <p>(шир. с, 1Н)</p> <p>7,24 (дд,</p> <p>J=8,34, 1,26</p> <p>Гц, 1Н), 6,60</p> <p>(д, J=9,60 Гц,</p> | <p>ЖХ-МС</p> <p>метод С:</p> <p>время</p> <p>удержива</p> <p>ния=0,86</p> <p>мин,</p> <p>[M+H]⁺=7</p> <p>07,7</p> |

| | | | | |
|---------------|---|--------------|--|---|
| |  | | <p>2H) 4,56 (д, $J=7,07$ Гц, 4H), 4,27 (д, $J=6,32$ Гц, 4H), 2,95 (шир. с, $J=15,66$ Гц, 6H), 2,09 (д, $J=1,77$ Гц, 6H), 1,87 (шир. с, 4H), 1,30 (м, $J=7,07$ Гц, 6H), 1,23 (с, 1H)</p> | |
| Пример 156 | <p>1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид дитрифторацетат</p>  | Способ 11 | <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 12,84 (шир. с, 2H), 8,41 (д, $J=4,55$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=14,15$ Гц, 3H), 7,75 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=8,46, 2,65$ Гц, 2H), 7,34 (шир. с, 1H), 6,59 (с, 2H) 4,56 (кв, $J=6,99$ Гц, 4H), 4,27 (шир. с, 4H), 2,79 (д, $J=4,29$ Гц, 3H), 2,09 (с, 6H), 1,86 (шир. с, 4H), 1,29 (т,</p> | <p>ЖХ-МС метод С: время удержива ния=0,80 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=6$ 93,6</p> |

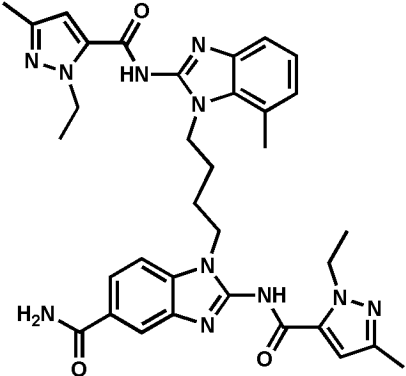
| | | | | |
|-----------------------|--|----------------------|--|--|
| <p>Пример 157</p> | <p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-изопропокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | <p>Способ 11</p> | <p>$J=6,95$ Гц, 6H) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 12,78 (шир. с, 2H), 8,02-7,92 (м, 2H), 7,75 (дд, $J=8,4, 1,3$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32 (шир. с, 1H), 7,14-7,03 (м, 2H), 6,85-6,75 (м, 1H), 6,59 (с, 2H), 4,74-4,63 (м, 1H), 4,62-4,51 (м, 4H), 4,43-4,22 (м, 4H), 2,11 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,97-1,69 (м, 4H), 1,35 - 1,23 (м, 6H), 1,15 (д, $J=6,0$ Гц, 6H)</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,51 8 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=694,5$</p> |
| <p>Пример 158</p> | <p>23-(2-(диметиламино)-N-метилацетидамо)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]-пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид трифторацетат</p> | <p>Способ 13</p> | <p>^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d_4) δ 8,35 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,46 (шир. с, 2H), 7,35 (д, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,47-4,62 (м, 3H), 4,35 (шир. с, 6H), 3,71 (шир. с, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,12 (с,</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=0,82 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=790,6$</p> |

| | | | | |
|------------|---|-----------|---|--|
| |  | | ^1H , 2,79-2,92 (м, 6H), 2,29 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,20 (шир. с, 4H), 2,05 (шир. с, 4H), 1,90 (шир. с, 6H), 1,62 (шир. с, 2H), 1,32-1,45 (м, 6H) | |
| Пример 159 | <p>23-(2-амино-N-метилацетидамо)-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]-пентаазациклононэйкозин-3-карбоксамид</p>  | Способ 13 | ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,95-8,07 (м, 2H), 7,88-7,15 (м, 5H), 6,75 (шир. с, 1H), 4,69 (шир. с, 2H), 4,35 (шир. с, 6H), 4,49 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,22 (шир. с, 6H), 3,34 (с, 3H), 2,75-2,89 (м, 2H), 2,21 (с, 2H), 2,17 (с, 2H), 1,91 (шир. с, 3H), 1,72-1,85 (м, 3H), 1,50 (шир. с, 2H), 1,24-1,41 (м, 6H) | ЖХ-МС метод А: время удерживания=0,81 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=762,7$ |
| Пример 160 | <p>8-этил-10,18-диметил-23-(N-метил-2-(метиламино)ацетидамо)-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]-пентаазациклононэйкозин-3-карбоксамид</p> | Способ 13 | ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,99 (с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,46 (шир. с, 2H), | ЖХ-МС метод А: время удерживания=0,80 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=7$ |

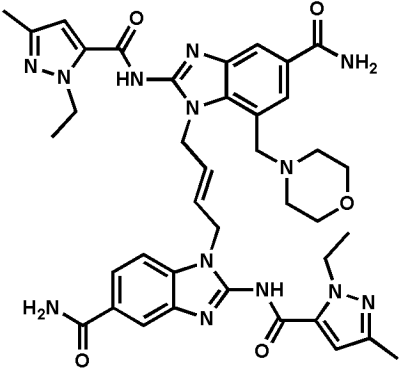
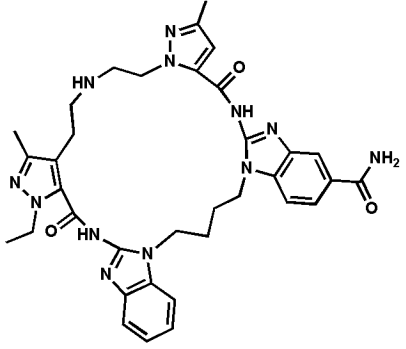
| | | | | |
|---------------|---|----------|--|---|
| | <p>o[1,2- a]бензо[4,5]имидазо[2,1- р]дипиразоло[5,1-е:4',3'- 1][1,3,6,15,17]- пентаазациклогенэйкозин-3- карбоксамида трифторацетат</p>  | | <p>7,35 (д, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,47-4,62 (м, 3H), 4,35 (шир. с, 6H), 3,71 (шир. с, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,12 (с, 1H), 2,79-2,92 (м, 3H), 2,29 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,20 (шир. с, 4H), 2,05 (шир. с, 6H), 1,90 (шир. с, 6H), 1,62 (шир. с, 2H), 1,32-1,45 (м, 6H)</p> | 76,6 |
| Пример 161 | <p>(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-7-(суанометил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | Способ 9 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm δ 12,90 (шир. с, 2H), 8,12-7,80 (м, 4H), 7,73 (д, J=6,5 Гц, 2H), 7,48-7,30 (м, 3H), 6,55 (с, 2H), 6,01-5,94 (м, 1H), 5,62- 5,54 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,56-4,46 (м, 4H), 4,34 (с, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,29-1,23 (м, 6H)</p> | ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,29 мин, [M+H] ⁺ =7 16,4 |
| Пример 162 | <p>(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-</p> | Способ 9 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,92</p> | ЖХ-МС метод А: время |

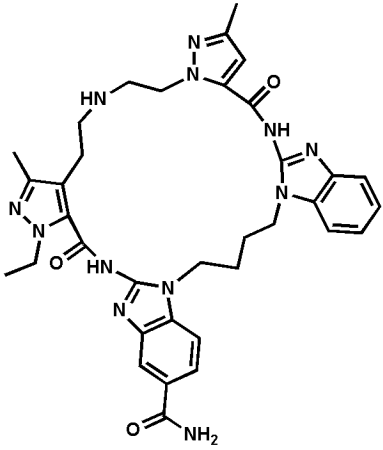
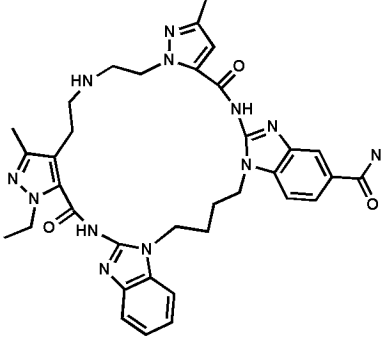
| | | | | |
|-----------------------|---|----------------------|---|---|
| | <p>1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -7-(гидроксиметил) -1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | | <p>(шир. с, 2H), 8,02-7,91 (м, 4H), 7,72 (д, J=10,1 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H) 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,34 (шир. с, 2H), 6,52 (д, J=6,7 Гц, 2H), 5,98 (д, J=15,5 Гц, 1H), 5,51 (дд, J=13,2, 8,0 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,81 (д, J=4,2 Гц, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,55-4,48 (м, 4H), 2,12 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,29-1,25 (м, 6H)</p> | <p>удержива ния=1,23 4 мин, [M+H]⁺=7 07,9</p> |
| <p>Пример 163</p> | <p>(E) -2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -4-(морфолинометил) -1H-бензо[d]имидазол-1-ил) бут-2-ен-1-ил) -1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> | <p>Способ 11</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,90 (шир. с, 2H), 9,81 (с, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,72-7,23 (м, 6H), 6,56 (д, J=15,7 Гц, 2H), 5,93-5,85 (м, 2H), 4,85 (шир. с, 4H), 4,72 (шир. с, 2H), 4,54-4,50 (м, 4H), 3,8 (шир. с, 2H), 3,5 (шир. с, 2H), 3,26 (шир. с, 4H),</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,30 8 мин, [M+H]⁺=7 33</p> |

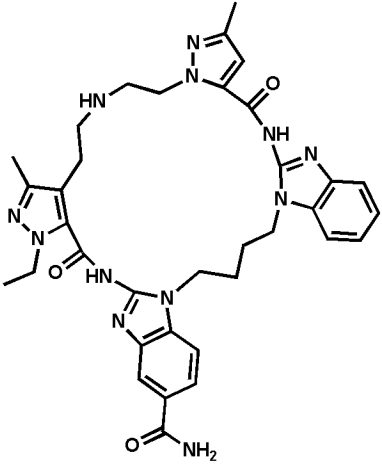
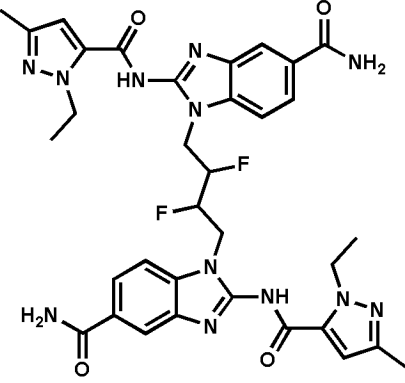
| | | | | |
|---------------|---|--------------|--|--|
| | | | 2,13 (с, 6H), 1,30-1,22 (м, 6H) | |
| Пример 164 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-1- (4-(2-(1-этил-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-7- (морфолинометил)-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)бутил)-1H- бензо[d]имидазол-5- карбоксамид трифторацетат</p> | Способ 11 | ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,84 (с, 2), 10,03 (с, 1), 7,97 (т, $J=4,4$ Гц, 2), 7,75 (дд, $J=8,4, 1,3$ Гц, 1), 7,66 (д, $J=7,6$ Гц, 1), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1), 7,32 (д, $J=12,3$ Гц, 3), 6,60 (т, $J=11,2$ Гц, 2), 4,52 (дд, $J=18,6, 13,6$ Гц, 8H), 4,25 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,89 (с, 2), 3,61 (с, 2H, 3,25 (с, 4H, 2,08 (д, $J=15,6$ Гц, 6H), 1,81 (д, $J=22,1$ Гц, 4H), 1,30 (т, $J=7,0$ Гц, 6H) | ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,32 9 мин, [M+H] $^+=7$ 35,3 |
| Пример | 2-(1-этил-3-метил-1H- | Способ | ^1H ЯМР (400 | ЖХ-МС |

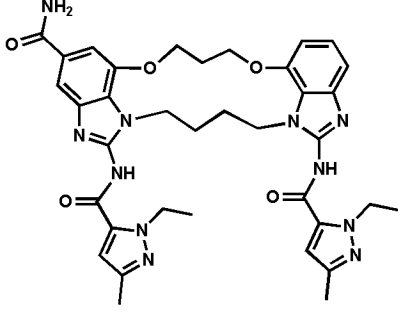
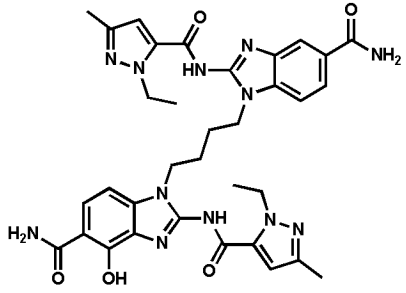
| | | | | |
|------------|---|-----------|---|---|
| 165 | <p>пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | 11 | <p>МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,77 (c, 2H), 7,97 (t, J=4,1 Гц, 2H), 7,76 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,09 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,58 (д, J=21,8 Гц, 2H), 4,56 (дкв, J=14,2, 7,0 Гц, 4H), 4,39 (т, J=6,8 Гц, 2H), 4,28 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,61 (д, J=8,6 Гц, 3H), 2,09 (д, J=14,8 Гц, 6H), 1,88 (дд, J=29,7, 5,6 Гц, 4H), 1,29 (дт, J=9,8, 7,1 Гц, 6H)</p> | метод А: время удерживания=1,470 мин, [M+H] ⁺ =650,3 |
| Пример 166 | <p>(Е)-2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-4-метокси-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1Нбензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> | Способ 11 | <p>¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7,97 (м, 2 H), 7,72 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1 H), 7,35 (с, 1 H), 7,14 (т, J=8,1 Гц, 1 H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 1 H), 6,89 (с, 1</p> | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,496 мин, [M+H] ⁺ =664,2 |

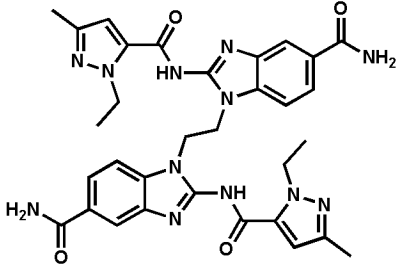
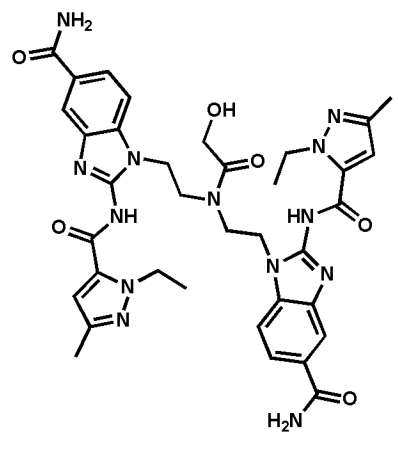
| | | | | |
|------------|---|-----------|--|---|
| | | | <p>H), 6,58 (м, 2 Н), 5,90 (с, 2 Н), 4,82 (м, 4Н), 4,52 (м, 4 Н), 3,94 (с, 3 Н), 2,14 (с, 6 Н), 1,30-1,24 (м, 6 Н)</p> | |
| Пример 167 | <p>(E)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> | Способ 11 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,76 (шир. м, 2 Н), 7,96 (м, 2 Н), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 1 Н), 7,50 (с, 1 Н), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,38 (с, 1 Н), 7,33 (с, 1 Н), 7,16 (м, 2Н), 6,55 (д, J=7,4 Гц, 2 Н), 5,91 (с, 2 Н), 4,83 (с, 4 Н), 4,53 (кв, J =7,1 Гц, 4 Н), 2,13 (с, 6 Н), 1,28 (м, 6 Н)</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания =1,447 мин, [M+H]⁺=634,2</p> |
| Пример 168 | <p>(E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(морфолинometил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> | Способ 16 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 13,10 (шир. с, 2Н), 8,01 (м, 4 Н), 7,75 (м, 2 Н), 7,43 (м, 2 Н), 7,36 (с, 1 Н), 6,58 (с, 2 Н), 5,92 (д, J=16,3 Гц, 1</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания =1,255 мин, [M+H]⁺=776,8</p> |

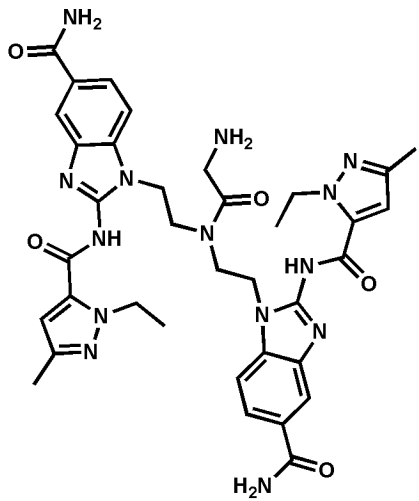
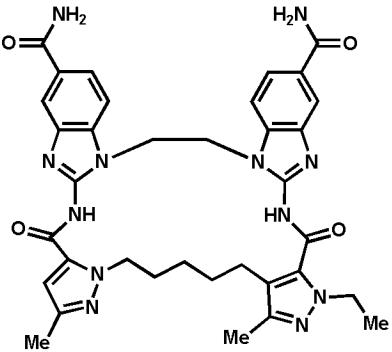
| | | | | |
|-----------------------|--|----------------------|---|---|
| |  | | <p>H), 5,46 (д, J=15,6 Гц, 1 H), 5,11 (с, 2 H), 4,80 (с, 2 H), 4,54 (шир. с, 6 H), 2,14 (с, 6 H), 1,31-1,26 (м, 6 H)</p> | |
| <p>Пример 169</p> | <p>Структура не определена. Одна из двух возможных структур:</p> <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо [4,5]имидазо [1,2-а] бензо [4,5] имидазо [2,1-р] дипиразоло [5,1-е: 4', 3'-L] [1,3,6,9,15,17] гексаазациклогеникозин-24-карбоксамид</p>  <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо [4,5]имидазо [1,2-а] бензо [4,5]имидазо [2,1-р] дипиразоло [5,1-е: 4', 3'-L] [1,3,6,9,15,17]-гексаазациклогеникозин-3-карбоксамид</p> | <p>Способ 13</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₆) δ ppm 8,07 (д, J=1,3 Гц, 1 H), 7,89 (дд, J=8,6, 1,4 Гц, 1 H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1 H), 7,52 (д, J=7,4 Гц, 1 H), 7,31-7,44 (м, 3 H), 6,06 (с, 1 H), 4,87 (шир. с, 2 H), 4,26 (шир. с, 2 H), 4,20 (шир. с, 2 H), 4,08-4,16 (м, 2 H), 3,59 (т, J=4,9 Гц, 2 H), 3,36-3,42 (м, 2 H), 3,08-3,14 (м, 2 H), 2,29 (с, 3 H), 2,21 (с, 3 H), 2,04 (шир.с, 4 H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3 H)</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удержива ния =1,270 мин, [M+H]⁺=6 77,3</p> |

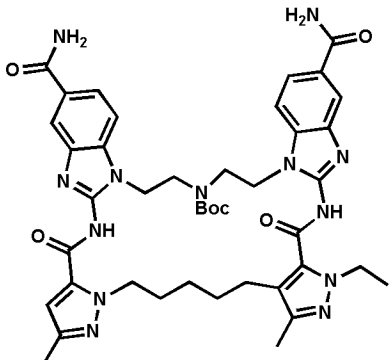
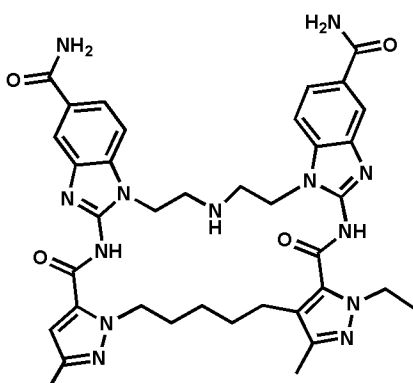
| | | | | |
|-------------------|---|------------------|--|--|
| |  | | | |
| <p>Пример 170</p> | <p>Структура не определена. Одна из двух возможных структур:</p> <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,9,15,17]-гексаазациклогеникозин-24-карбоксамид</p>  <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрагидробензо[4,5]имидазо[1,2-a]бензо[4,5]имидазо[2,1-p]дипиразоло[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,9,15,17]-</p> | <p>Способ 13</p> | <p>^1H ЯМР (MeOD-d_4) δ ppm 7,89-7,96 (м, 2H), 7,52-7,61 (м, 3H), 7,34-7,43 (м, 2H), 6,07 (с, 1H), 4,85-4,94 (шир. м, 2H), 4,19-4,26 (м, 1H), 4,13 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,57 (т, $J=4,9$ Гц, 2H), 3,39 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,05 (шир. с, 4H), 1,08 (т, $J=7,1$ Гц, 3H)</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания =1,289 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=677,2$</p> |

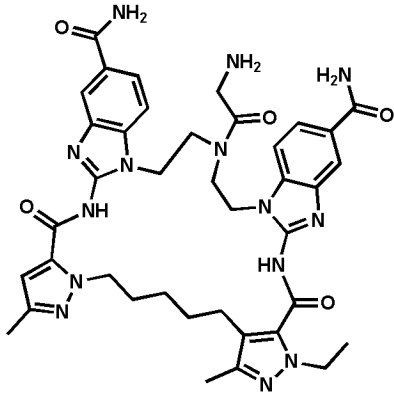
| | | | | |
|-------------------|---|------------------|--|---|
| | <p>гексаазациклогеникозин-3-карбоксамид</p>  | | | |
| <p>Пример 171</p> | <p>1,1'-(2,3-дифторбутан-1,4-диил) бис (2-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)</p>  | <p>Способ 15</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,95 (с, 2 Н), 8,03 (с, 2 Н), 8,00 (шир. с, 2 Н), 7,82 (д, J=8,4 Гц, 2 Н), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 2 Н), 7,36 (шир.с, 2 Н), 6,67 (с, 2 Н), 4,80-4,92 (м, 2 Н), 4,59 (д, J=7,2 Гц, 4 Н), 2,06 (с, 6 Н), 1,33 (т, J=7,1 Гц, 6 Н)</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания =1,268 мин, [M+H]⁺=715,2</p> |
| <p>Пример 172</p> | <p>N,N'-(4-карбамоил-8,9,16,17,18,19-гексагидро-7Н-6,10-диокса-2,14,15а,19а-тетраазациклопентадека[1,2,3-сd:11,10,9-с'd']диинден-1,15-диил) бис (1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамид дитрифторацетат</p> | <p>Способ 21</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,62-13,07 (м, 1 Н), 8,02 (шир. с, 1 Н), 7,67 (с, 1 Н), 7,45 (с, 1 Н), 7,38 (шир. с, 1 Н), 7,13-7,21 (м, 2 Н), 6,96</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=1,05 мин, [M+H]⁺=708,9</p> |

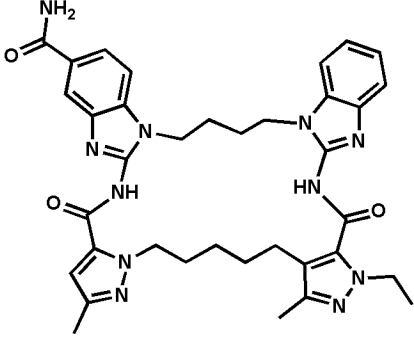
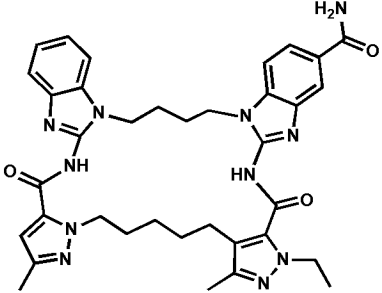
| | | | | |
|---------------|---|-----------|---|---|
| |  | | <p>(дд, $J=6,24$, 3,06 Гц, 1 Н), 6,59 (д, $J=10,51$ Гц, 2 Н), 4,54-4,67 (м, 6 Н), 4,32-4,53 (м, 10 Н), 2,30- 2,36 (м, 1 Н), 2,14-2,25 (м, 1 Н), 2,08- 2,14 (м, 6 Н), 2,05 (шир. с, 3 Н), 1,26- 1,39 (м, 6 Н)</p> | |
| Пример 173 | <p>1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-4-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат</p>  | Способ 9 | <p>^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,88 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н), 7,77 (дд, $J=8,4, 1,2$ Гц, 1Н), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,41 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,91 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,59 (д, $J=3,2$ Гц, 2Н), 4,68-4,59 (м, 4Н), 4,29-4,26 (м, 4Н), 2,22 (с, 3Н), 2,21 (с, 3Н), 2,05 (с, 4Н), 1,42-1,38 (м, 6Н)</p> | ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,36 2 мин, [M+H] ⁺ =6 95,6 |
| Пример 174 | <p>1,1'-(этан-1,2-диил) бис(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)</p> | Способ 15 | <p>^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ppm 12,53 (с, 2Н), 8,01 (с, 2Н), 7,9 (с, 2Н), 7,89 (с, 2Н), 7,59</p> | ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,25 мин, [M+H] ⁺ =6 |

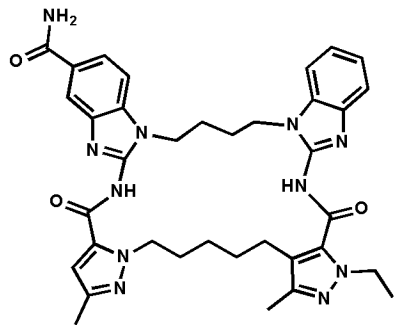
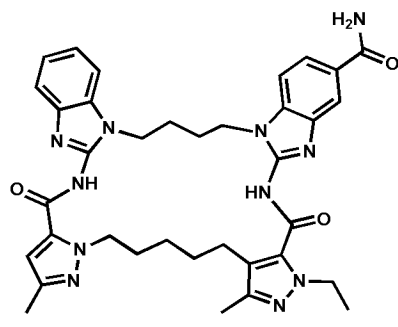
| | | | | |
|---------------|---|--------------|---|---|
| |  | | <p>(с, 2H), 7,35 (с, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,43 (q, J=6,7 Гц, 4H), 1,95 (с, 6H), 1,24 (т, J=8,0 Гц, 6H)</p> | 51,2 |
| Пример 175 | <p>1-(2-(N-(2-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этил)-2-гидроксиацетида)этил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | Способ 16 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,86 (с, 1H), 12,77 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 3H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,517,54-7,48 (м, 2H), 7,35-7,32 (с, 2H), 6,64 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,59-4,51 (м, 4H), 4,41-4,38 (м, 4H), 3,85-4,82 (м, 2H), 3,70-3,64 (м, 4H), 2,09-2,08 (м, 5H), 1,33-1,30 (м, 5H)</p> | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,23 мин, [M+H] ⁺ =7 51,9 |
| Пример 176 | <p>1-(2-(2-амино-N-(2-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)этил)ацетида)этил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p> | Способ 15 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,91 (с, 2H), 8,03-7,99 (м, 6H), 7,81-7,78 (м, 2H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J=4,0 Гц,</p> | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,16 мин, [M+H] ⁺ =7 50,7 |

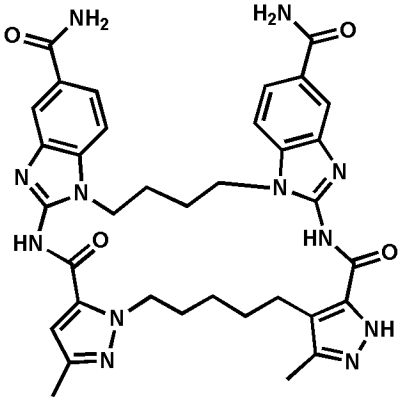
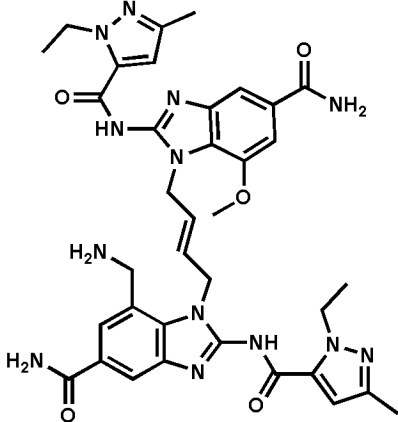
| | | | | |
|------------|--|-----------|--|---|
| |  | | <p>2H), 6,67 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,60-4,50 (м, 6H), 4,42 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,95 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,95 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,56 (д, J=4,0 Гц, 2H), 2,06 (д, J=8,0 Гц, 5H), 1,34-1,30 (м, 5H)</p> | |
| Пример 177 | <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29-додекагидробензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-f]дипиразоло[5,1-j:4',3'-q][1,3,6,8,11]пентаазациклононадecin-3,24-дикарбоксамид</p>  | Способ 19 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,74 (с, 2H), 8,06-7,90 (м, 4H), 7,61 (с, 2H), 7,34 (с, 2H), 6,90 (с, 2H), 6,28 (с, 1H), 4,69 (с, 4H), 4,56 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 2,69 (д, J=12,7 Гц, 2H), 2,11 (д, J=22,2 Гц, 6H), 1,87 (с, 2H), 1,58 (с, 2H), 1,34 (с, 2H), 1,21 (дд, J=15,2, 8,2 Гц, 3H)</p> | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,299 мин, [M+H] ⁺ =691,2 |
| Пример 178 | <p>3,24-дикарбамоил-8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,31,32-додесагидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-</p> | Способ 19 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,01-7,95 (м, 2H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,50-7,36 (м,</p> | ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,356 мин, |

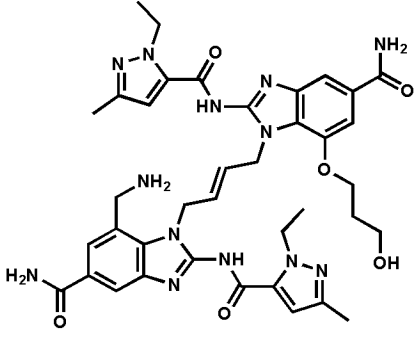
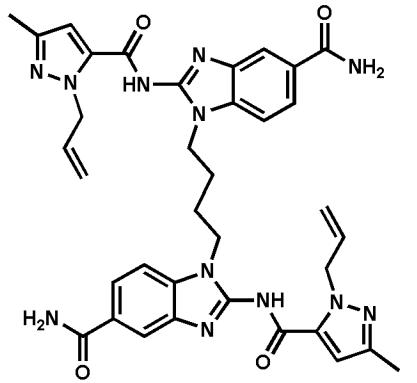
| | | | | |
|-------------------|---|------------------|---|---|
| | <p>i] дипиразоло [5,1-м:4',3'-t] [1,3,6,9,11,14] гексаазациклодокозин-30-карбоксилат</p>  | | <p>2H), 6,72-6,59 (м, 1H), 4,76 (т, J= 6 Гц, 1H), 4,65 (т, J= 6Гц, 1H), 4,45-4,42 (м, 4H), 4,32 (с, 1H), 3,78-3,65 (м, 4H), 2,84 (д, J=8 Гц, 2H), 2,71 (д, J= 8Гц, 2H), 2,27 (с, 1H), 2,72-2,20 (м, 2H), 2,16 (с, 1H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,52-1,43 (м, 2H), 1,37-1,32 (м, 3H), 1,23-1,16 (м, 2H), 0,80 (с, 4H), 0,72 (с, 3H)</p> | <p>[M+H]⁺=834,7</p> |
| <p>Пример 179</p> | <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-тетрагидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-b]бензо[4,5]имидазо[1,2-i] дипиразоло [5,1-м:4',3'-t] [1,3,6,9,11,14] гексаазациклодокозин-3,24-дикарбоксамид трифторацетат</p>  | <p>Способ 19</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, CD₃D) δ ppm 8,06-8,06 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95-7,90 (м, 2H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=12 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,74-4,71 (м, 3H), 4,51 (q, J=6,7 Гц, 2H), 4,35 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,80-3,77 (м, 2H), 3,67 (т, J= 4 Гц, 2H), 2,80 (т, J= 8</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,23 мин, [M+H]⁺=734,0</p> |

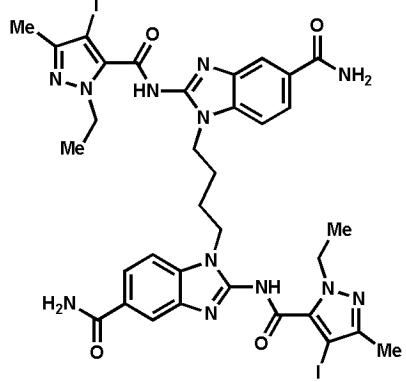
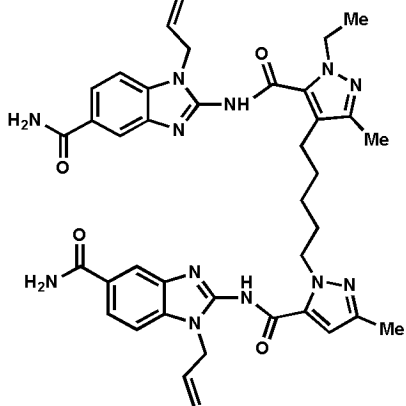
| | | | | |
|---------------|--|--------------|---|---|
| | | | Гц, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,90- 1,83 (м, 2H), 1,46-1,39 (м, 2H), 1,33 (т, J=8,0 Гц, 3H), 1,26-1,18 (с, 2H) | |
| Пример 180 | 8-этил-30-глицил-10,18- диметил-7,20-диоксо- 6,7,8,11,12,13,14,15,20,21, 29,30,31,32-тетрадекагидро- 28Н-бензо[4,5]имидазо[2,1- b]бензо[4,5]имидазо[1,2- i]дипиразолу[5,1-м:4',3'- t][1,3,6,9,11,14]гексаазаци клодокозин-3,24- дикарбоксамид трифторацетат | Способ 19 | ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ D) δ ppm 8,01-7,98 (м, 2H), 7,95- 7,88 (м, 2H), 7,65-7,50 (м, 2H), 6,67-6,53 (м, 1H), 4,76 (т, J= 6 Гц, 3H), 4,65-4,60 (м, 1H), 4,54- 4,50 (м, 2H), 4,44-4,41 (м, 1H), 3,91-3,88 (м, 1H), 3,80- 3,72 (м, 1H), 3,45-3,45 (м, 3H), 3,40-3,37 (м, 3H), 2,19 (т, J=14 Гц, 3H), 2,05 (с, 1H), 1,85-1,76 (м, 2H), 1,36 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 1,29 (т, J= 6,0 Гц, 2H), 1,19 - 1,12 (м, 2H) | ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,21 мин, [M+H] ⁺ =7 91,6 |
| |  | | | |
| Пример 181 | Структура не определена. Одна из двух возможных структур: 8-этил-10,18-диметил-7,20- диоксо- | Способ 19 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 8,03 (с, 3H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), | ЖХ-МС метод А: время удержива ния=1,48 |

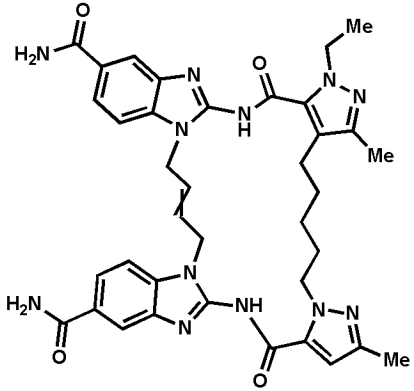
| | | | | |
|-------------------|--|------------------|--|---|
| | <p>6, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 21, 28, 29, 30, 31-</p> <p>тетрадекагидробензо[4, 5]имидазо[1, 2-а]бензо[4, 5]имидазо[2, 1-р]дипиразоло[5, 1-е:4', 3'-1][1, 3, 6, 15, 17]</p> <p>пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксамид</p>  <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4, 5]имидазо[1, 2-а]бензо[4, 5]имидазо[2, 1-р]дипиразоло[5, 1-е:4', 3'-1][1, 3, 6, 15, 17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид</p>  | | <p>7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57-7,55 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,75 (т, 2H), 4,47 (кв, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,28-4,22 (м, 4H), 2,82 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,68-2,66 (м, 1H), 2,34-2,33 (м, 1H), 2,16 (с, 2H), 2,09 (с, 2H), 1,91 (с, 2H), 1,81 (с, 2H), 1,51-1,47 (м, 4H), 1,29 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,23 (с, 2H)</p> | <p>9 мин, $[M+H]^+=676,9$</p> |
| <p>Пример 182</p> | <p>Структура не определена. Одна из двух возможных структур:</p> <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,</p> | <p>Способ 19</p> | <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ ppm 8,03-7,99 (м, 2H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,62-7,54</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,48 9 мин,</p> |

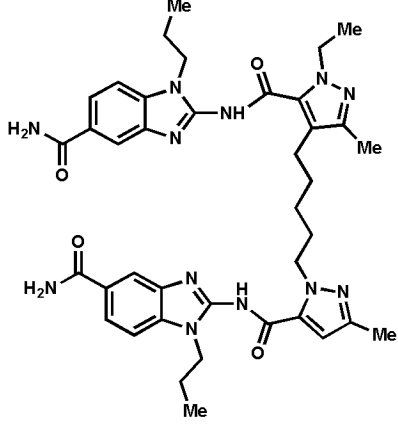
| | | | | |
|-------------------|--|------------------|--|---|
| | <p>28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-24-карбоксамид</p>  <p>8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3-карбоксамид</p>  | | <p>(м, 3H), 7,38-7,35 (м, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,57-6,55 (м, 1H), 4,77-4,72 (м, 2H), 4,50-4,45 (м, 2H), 4,27-4,22 (м, 3H), 2,85-2,80 (м, 2H), 2,69-2,67 (м, 1H), 2,34-2,32 (м, 1H), 2,17-2,13 (м, 3H), 2,10-2,07 (м, 3H), 1,93-1,89 (м, 3H), 1,83-1,79 (м, 2H), 1,51-1,46 (м, 2H), 1,40-1,35 (м, 2H), 1,29 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,24-1,22 (м, 1H)</p> | <p>[M+H]⁺=677,0</p> |
| <p>Пример 183</p> | <p>10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-тетрадекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразоло[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]</p> | <p>Способ 19</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,91 (с, 1H), 12,76 (с, 1H), 8,03 (с, 4H), 7,83 (м, 2H), 7,69-7,62 (м, 2H),</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,28 3 мин, [M+H]⁺=691,2</p> |

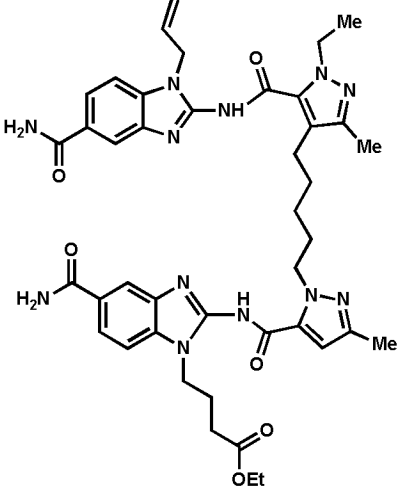
| | | | | |
|-------------------|---|----------|---|--|
| | <p>пентаазазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид</p>  | | <p>7,37 (шир. с, 2H), 6,57 (с, 1H), 4,75 (шир. с, 2H), 4,26 (шир. с, 4H), 2,87 (шир. с, 2H), 2,16-1,24 (м, 17H)</p> | |
| <p>Пример 184</p> | <p>(E)-7-(аминометил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | Способ 9 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,15 (с, 1H), 7,95 (т, J=14,8 Гц, 3H), 7,68 (д, J=25,8 Гц, 2H), 7,35 (д, J=18,1 Гц, 3H), 6,52 (д, J=18,5 Гц, 2H), 5,76 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,54 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,88 (с, 2H), 4,51 (д, J=6,7 Гц, 4H), 3,95 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,10 (д, J=1,8 Гц, 6H), 1,26 (тд, J=7,1, 4,5 Гц, 6H)</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,205 мин, [M+H]⁺=735,8</p> |
| <p>Пример 185</p> | <p>(E)-7-(аминометил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-гидроксипропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-</p> | Способ 9 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 8,15 (с, 1H), 7,95 (т, J=17,8 Гц, 3H), 7,70 (с,</p> | <p>ЖХ-МС метод А: время удерживания=1,186</p> |

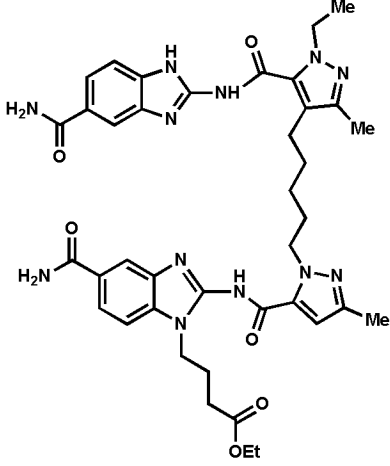
| | | | | |
|-------------------|---|------------------|---|---|
| | <p>2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | | <p>1H), 7,64 (с, 1H), 7,34 (м, 3H), 6,52 (д, J=9,9 Гц, 2H), 5,78 (д, J=15,9 Гц, 1H), 5,56 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,52 (д, J=6,6 Гц, 4H), 4,04 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,41 (с, 2H), 2,10 (с, 6H), 1,62 (м, 2H), 1,27 (т, J=7,1 Гц, 6H)</p> | <p>мин, [M+H]⁺=779,8</p> |
| <p>Пример 186</p> | <p>1,1'-(бутан-1,4-диил) бис(2-(1-аллил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)</p>  | <p>Способ 11</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,81 (с, 2H), 7,97 (с, 4H), 7,76 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,33 (шир. с, 2H), 6,64 (с, 2H), 5,93-6,05 (м, 2H), 5,21 (д, J=4,80 Гц, 4H), 5,02 (дд, J=10,36, 1,01 Гц, 2H), 4,89 (дд, J=17,18, 1,01 Гц, 2H), 4,27 (шир. с, 4H), 2,10 (с, 6H), 1,86 (шир. с, 4H)</p> | <p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,83 мин, [M+H]⁺=703,6</p> |

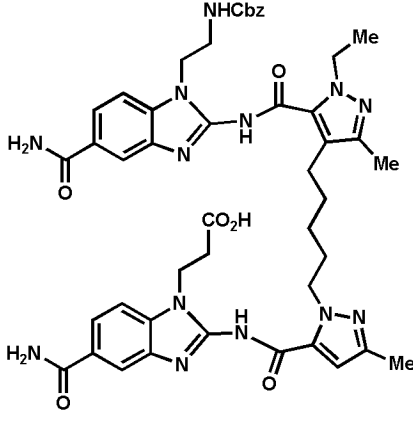
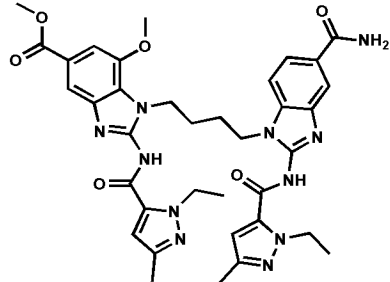
| | | | |
|--|------------------|--|--|
| <p>Пример 187</p> <p>1,1'- (бутан-1,4-диил) бис (2-(1-этил-4-иод-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид)</p>  | <p>Способ 11</p> | <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)</p> <p>δ ppm 12,92 (с, 2Н), 8,00 (д, $J=1,01$ Гц, 2Н), 7,98 (шир. с, 2Н), 7,78 (дд, $J=8,46, 1,39$ Гц, 2Н), 7,57 (д, $J=8,34$ Гц, 2Н), 7,35 (шир. с, 2 Н), 4,52 (кв, $J=7,07$ Гц, 4 Н), 4,35 (шир. с, 4Н), 2,14 (с, 6Н), 1,91 (шир. с, 4Н), 1,28 (т, $J=7,07$ Гц, 6Н)</p> | <p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=1,01 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=931,5$</p> |
| <p>Пример 188</p> <p>1-аллил-2-(1-(5-(5-(1-аллил-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | <p>Способ 7</p> | <p>^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6)</p> <p>δ ppm 12,88 (с, 1Н), 12,81 (с, 1 Н), 7,99-8,02 (м, 2Н), 7,97 (шир. с, 2 Н), 7,77 (ддд, $J=8,34, 3,66, 1,39$ Гц, 2 Н), 7,41 (дд, $J=16,93, 8,34$ Гц, 2 Н), 7,34 (шир. с, 2 Н), 6,65 (с, 1Н), 5,87-6,02 (м, 2 Н), 4,99-5,22 (м, 4Н), 4,82 (дд, $J=11,62, 4,80$</p> | <p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,93 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=745,7$</p> |

| | | | | |
|------------|---|----------|--|--|
| | | | Гц, 4Н), 4,50-4,61 (м, 4Н), 2,73 (т, J=7,45 Гц, 2Н), 2,15 (с, 3Н), 2,08 (с, 3Н), 1,71-1,85 (м, 2Н), 1,45-1,55 (м, 2Н), 1,27-1,34 (м, 5Н) | |
| Пример 189 | 8-этил-10,18-диметил-7,20-диоксо-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-додекагидробензо[4,5]имидазо[1,2-а]бензо[4,5]имидазо[2,1-р]дипиразол[5,1-е:4',3'-1][1,3,6,15,17]пентаазациклогенэйкозин-3,24-дикарбоксамид 7:1 смесь транс-цис | Способ 7 | Данные приведены для транс-изомера ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 12,87 (с, 1Н), 12,84 (с, 1Н), 7,98 (шир. с, 4Н), 7,77 (дд, J=7,71, 3,16 Гц, 2Н), 7,33-7,48 (м, 4Н), 6,55 (с, 1 Н), 5,89-5,98 (м, 1 Н), 5,66-5,75 (м, 1 Н), 4,90 (д, J=7,83 Гц, 4 Н), 4,73 (т, J=6,95 Гц, 2Н), 4,47 (кв, J=6,99 Гц, 2Н), 2,72-2,80 (м, 2Н), 2,17 (с, 3Н), 2,10 (с, 3Н), 1,72 (шир. с, 2Н), 1,44 (шир. с, 2Н), 1,30 (т, J=7,07 Гц, 5Н) | Данные приведены для транс-изомера ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,82 мин, [M+H] ⁺ =717,6 |
| |  | | | |

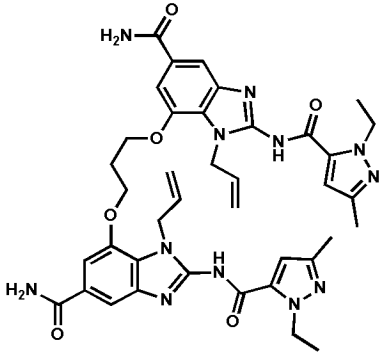
| | | | | |
|-----------------------|--|----------------------|---|---|
| <p>Пример 190</p> | <p>2-(1-(5-(5-(5-карбамоил-1-пропил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-1-пропил-1Н-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид</p>  | <p>Способ 22</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,84 (с, 1Н), 12,78 (с, 1Н), 8,00 (д, J=2,27 Гц, 2Н), 7,97 (шир. с, 2Н), 7,78 (д, J=7,07 Гц, 2Н), 7,49-7,58 (м, 2Н), 7,33 (шир. с, 2Н), 6,63 (с, 1Н), 4,51-4,65 (м, 4Н), 4,07-4,20 (м, 4Н), 2,76 (т, J=7,07 Гц, 2Н), 2,15 (с, 3Н), 2,08 (с, 3Н), 1,69-1,83 (м, 6Н), 1,48-1,59 (м, 2Н), 1,28-1,36 (м, 5Н), 0,83-0,91 (м, 6Н)</p> | <p>ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,97 мин, [M+N]⁺=749,7</p> |
| <p>Пример 191</p> | <p>этил 4-(2-(1-(5-(5-(1-аллил-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамидо)-5-карбамоил-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)бутаноат</p> | <p>Способ 23</p> | <p>¹H ЯМР (400 МГц, (CDCl₃-метанол-d₄, 1:1) δ ppm 7,89 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,82 (д, J=8,28 Гц, 1Н), 7,78 (д, J=8,28 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=8,53 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=8,53 Гц,</p> | <p>ЖХ-МС метод D: время удерживания=1,01 мин, [M+N]⁺=819,7</p> |

| | | | | |
|---------------|---|--------------|--|---|
| |  | | <p>1H), 6,68 (с, 1H), 5,83-5,95 (м, 1 H), 5,20 (д, J=10,29 Гц, 1H), 5,07 (д, J=17,32 Гц, 1H), 4,77 (д, J=4,27 Гц, 2H), 4,59-4,65 (м, 2H), 4,54 (кв, J=6,94 Гц, 2 H), 4,23 (т, J=6,65 Гц, 2H), 4,03 (кв, J=7,19 Гц, 2 H), 2,79 (т, J=7,40 Гц, 2H), 2,38 (т, J=6,90 Гц, 2 H), 2,23 (с, 3 H), 2,15 (с, 3 H), 2,08-2,14 (м, 2H), 1,80- 1,92 (м, 2H), 1,51-1,63 (м, 2 H), 1,36 (т, J=7,03 Гц, 5 H), 1,15 (т, J=7,03 Гц, 3H)</p> | |
| Пример 192 | этил 4-(5-карбамоил-2-(1-(5-(5-(5-карбамоил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)карбамоил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)пентил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутаноат | Способ 23 | ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 7,11 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,99 (дд, J=8,44, 1,34 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=8,31, 1,47 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,56 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,56 Гц, | ЖХ-МС метод D: время удерживания=0,88 мин, [M+H] ⁺ =79,6 |

| | | | | |
|---------------|--|--------------|---|---|
| |  | | <p>1H), 5,78 (с, 1H), 4,04 (шир. с, 5H), 3,75 (т, J=6,85 Гц, 2H), 3,54 (кв, J=6,85 Гц, 2H), 3,37 (т, J=6,72 Гц, 2H), 3,14 (кв, J=7,09 Гц, 2H), 1,84 (т, J=7,09 Гц, 2 H), 1,50-1,57 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,19- 1,28 (м, 2 H), 0,92-1,02 (м, 2 H), 0,64- 0,73 (м, 2H), 0,52 (т, J=7,09 Гц, 3H), 0,40-0,49 (м, 2 H), 0,28 (т, J=7,21 Гц, 3H)</p> | |
| Пример 193 | 3-(2-(1-(5-(5-((1-(2- ((бензилокси)карбонил)амин о)этил)-5-карбамоил-1H- бензо[d]имидазол-2- ил)карбамоил)-1-этил-3- метил-1H-пиразол-4- ил)пентил)-3-метил-1H- пиразол-5-карбоксамидо)-5- карбамоил-1H- бензо[d]имидазол-1- ил)пропановая кислота | Способ 23 | ¹ H ЯМР (400 МГц, (метанол- d ₄) δ 7,91 (с, 1H), 7,77-7,82 (м, 2H), 7,70 (дд, J=8,56, 1,47 Гц, 1 H), 7,44 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,56 Гц, 1H), 7,12-7,30 (м, 5H), 6,69 (с, 1 H), 4,93 (с, 2 H), | ЖХ-МС метод В: время удержива ния=0,81 мин, [M+H] ⁺ =9 14,5 |

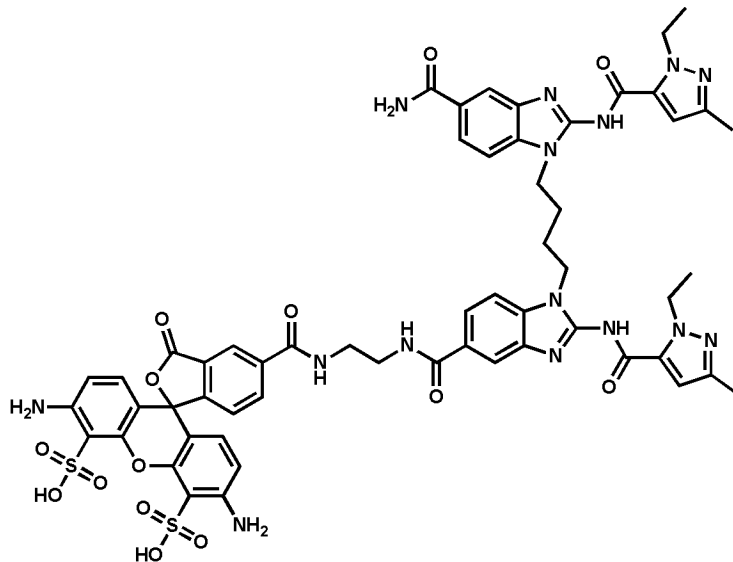
| | | | | |
|------------|--|-----------|---|--|
| |  | | <p>4,49-4,65 (м, 4H), 4,41 (т, J=6,85 Гц, 2H), 4,30 (т, J=5,75 Гц, 2H), 3,55 (т, J=5,75 Гц, 2H), 2,88 (т, J=6,72 Гц, 2H), 2,75-2,82 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,81-1,91 (м, 2H), 1,53-1,63 (м, 2H), 1,36 (т, J=7,09 Гц, 5H)</p> | |
| Пример 194 | <p>метил 1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксилат</p>  | Способ 11 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 12,66-13,03 (м, 2H) 7,97 (с, 2H) 7,78 (с, 2H) 7,50-7,57 (м, 1H) 7,37 (д, J=1,01 Гц, 2H) 6,59 (с, 2H) 4,57 (шир. с, 4H) 4,34-4,44 (м, 2H) 4,20-4,31 (м, 2H) 3,88 (д, J=3,79 Гц, 6H) 2,11 (с, 6H) 1,86 (шир. с, 4H) 1,27-1,37 (м, 6H)</p> | ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,93 мин, [M+H] ⁺ =724,6 |
| Пример 195 | <p>2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1-(4-(2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-</p> | Способ 11 | <p>¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 1,25 (т, J=6,95 Гц, 6H) 1,76 (шир. с,</p> | ЖХ-МС метод С: время удерживания=0,88 |

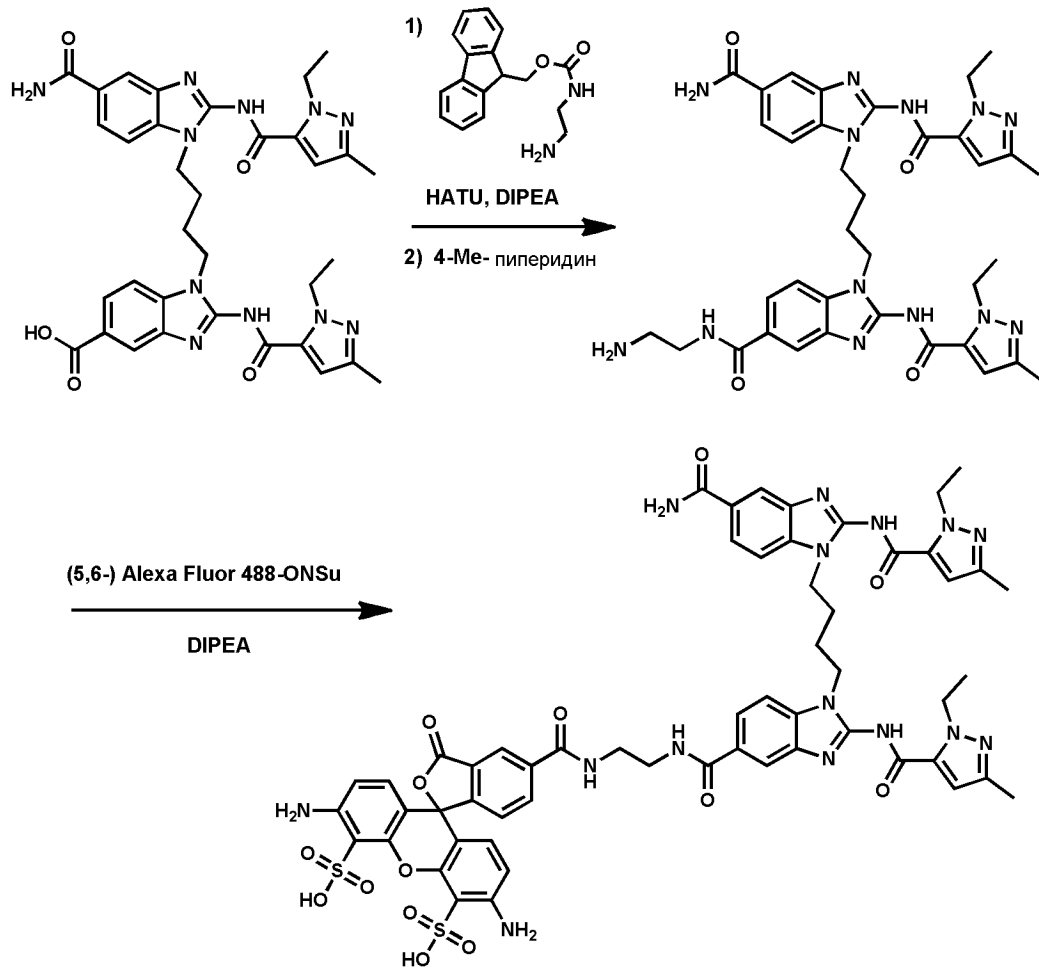
| | | | | |
|---------------|--|--------------|---|---|
| | ил) бутил) -1Н- бензо [d] имидазол-5- карбоксамид | | 4Н) 2,10 (с, 6Н) 4,11 (шир. с, 4Н) 4,50- 4,68 (м, 4Н) 6,35 (с, 2Н) 6,84-7,03 (м, 4Н) 7,12 (д, J=7,07 Гц, 2 Н) 7,36-7,52 (м, 2Н) 7,68 (шир. с, 1Н) 8,00 (с, 1Н) | мин, [M+H] ⁺ =6 36,5 |
| Пример 196 | трет-бутил бис (2-(5- карбамоил-2-(1-этил-3- метил-1Н-пиразол-5- карбоксамидо) -1Н- бензо [d] имидазол-1- ил) этил) карбамат | Способ 15 | ¹ Н ЯМР (400 МГц, (метанол- d ₄) δ 0,96- 1,17 (м, 9Н) 1,25-1,49 (м, 6Н) 2,08-2,37 (м, 6 Н) 3,58 (шир. с, 4Н) 4,05-4,39 (м, 4Н) 4,62 (шир. с, 4Н) 6,38- 6,63 (м, 2Н) 7,06-7,30 (м, 2Н) 7,63 (шир. с, 2Н) 7,96 (шир. с, 2Н) | ЖХ-МС метод С: время удержива ния=0,83 мин, [M+H] ⁺ =7 94,7 |
| Пример 197 | 7,7'- (пропан-1,3- диилбис (окси)) бис (1-аллил- 2-(1-этил-3-метил-1Н- пиразол-5-карбоксамидо) -1Н- бензо [d] имидазол-5- карбоксамид) дифторацетат | Способ 21 | ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ppm 1,34 (т, J=7,07 Гц, 6Н) 2,18 (с, 6Н) 2,33-2,46 (м, 2Н) 4,41 (т, J=5,81 Гц, 4 Н) 4,60 (кв, J=7,07 Гц, 4Н) 4,85-5,11 (м, 8Н) 5,97-6,11 (м, 2Н) 6,64 | ЖХ-МС метод С: время удержива ния=0,94 мин, [M+H] ⁺ =7 77,7 |

| | | | | |
|--|---|--|---|--|
| |  | | <p>(с, 2H) 7,39 (шир. с, 2H) 7,45 (с, 2H) 7,69 (с, 2H) 8,02 (шир. с, 2H)</p> | |
|--|---|--|---|--|

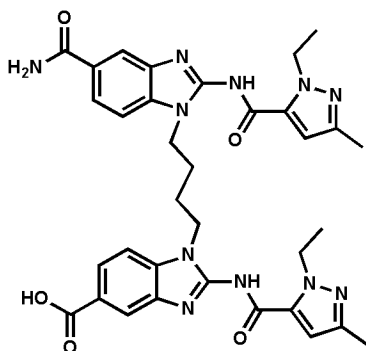
Лиганд для анализа AlexaFluor-488 FRET

3', 6'-Диамино-5-((2-(1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этил)карбамоил)-3-оксо-3H-спиро[изобензофуран-1,9'-ксантен]-4',5'-дисульфоновая кислота





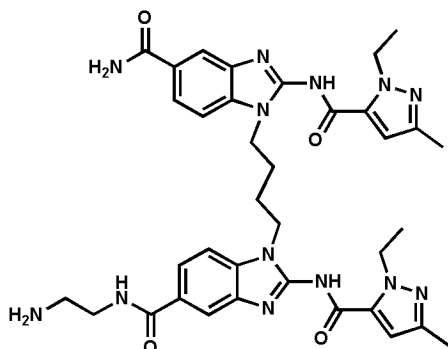
1- (4- (5-Карбамоил-2- (1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d]имидазол-1-ил) бутил) -2- (1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d]имидазол-5-карбоновая кислота дигидрохлорид



К метил-1- (4- (5-карбамоил-2- (1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d]имидазол-1-ил) бутил) -2- (1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо) -1H-бензо [d]имидазол-5-карбоксилату бис-трифторацетату (400 мг, 0,434 ммоль, пример 23) в ТГФ (3,47 мл), MeOH (3,47 мл) и воде (1,74 мл) при комнатной температуре

добавляли 8 М раствор гидроксида калия (1,09 мл, 8,68 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали и добавляли воду. Смесь подкисляли 7 Н водным раствором HCl до pH 4-5 и полученное серое твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (335 мг, 0,423 ммоль, выход 97%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 12,82-12,95 (м, 3H), 8,08 (с, 1H), 7,99 (шир.с, 2H), 7,83 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,33$ Гц, 2H), 7,36 (шир. с, 1H), 6,60 (д, $J=4,80$ Гц, 2 H), 4,58 (д, $J=6,57$ Гц, 4H), 4,29 (шир. с, 4H,) 2,10 (с, 6H), 1,88 (шир.с, 4H), 1,31 (т, $J=6,95$ Гц, 6H); ЖХ-МС (ЖХ-МС метод С): время удерживания=0,83 мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=680,5$.

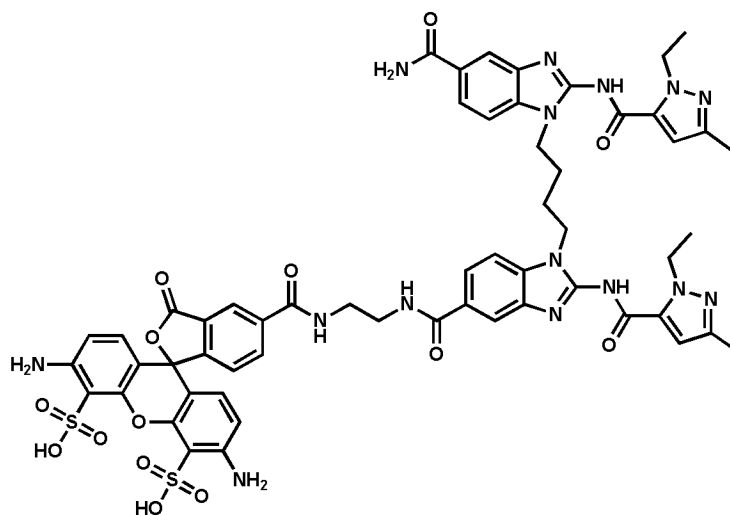
Стадия 1: N-(2-аминоэтил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат



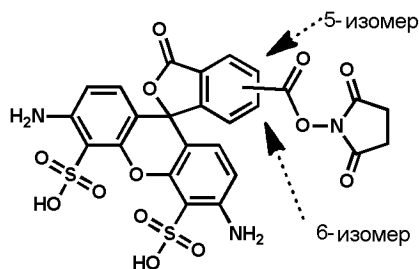
1-(4-(5-Карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоновую кислоту (10 мг, 0,015 ммоль) растворяли (с обработкой ультразвуком) в ДМСО (300 мкл) при 37°C. К этому добавляли раствор (9H-флуорен-9-ил)метил(2-аминоэтил)карбамата гидрохлорида (6,9 мг, 0,022 ммоль) и HATU (7,6 мг, 0,020 ммоль) в ДМСО (100 мкл), и затем DIEA (10 мкл, 0,057 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли ДМФА (600 мкл), добавляли 4-метилпиперидин (400 мкл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали и полученный остаток разводили смесью 1:1

ДМСО:МеОН (<1 мл) и очищали обращеннофазовой хроматографией (препаративная колонка Jupiter C18, 10 мл/мин), элюируя смесью 30-100% (9:1 АСН:вода) в воде (с добавлением 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (8,45 мг, 10,1 мкмоль, выход 69%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод G): время удерживания=0,62 мин, $[M+H]^+=722,4$.

Стадия 2: 3',6'-диамино-5-((2-(1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамидо)этил)карбамоил)-3-оксо-3H-спиро [изобензофуран-1,9'-ксантен] -4',5'-дисульфоновая кислота



N-(2-Аминоэтил)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид трифторацетат (8,45 мг, 10,1 мкмоль) растворяли в ДМФА (200 мкл) и добавляли к твердому (5,6-)Alexa Fluor 488-ONSu (5,00 мг, 7,92 мкмоль). Коммерческий реагент Alexa Fluor 488-ONSu представлял собой смесь 5- и 6-позиционных изомеров.



Когда раствор приготовили, добавляли DIPEA (2 мкл, 0,01

ммоль) и смесь перемешивали (на вортексе) в течение ночи в темноте. Результаты ЖХ-МС показали появление пиков продуктов раннего и позднего элюирования с предполагаемой молекулярной массой ($[M+N]$ 1238,6). Реакционную смесь концентрировали и остаток растворяли в смеси 1:1 ДМСО:MeOH (<1 мл) и очищали обращеннофазовой хроматографией (препаративная колонка Jupiter C18, 10 мл/мин), элюируя смесью 15-100% (9:1 ACN:вода) в воде (с добавлением 0,1% ТФК). Ранее элюируемый позиционный изомер был получен с высокой степенью чистоты. Напротив, фракции позднее элюируемого изомера также содержали непрореагировавшее исходное вещество. Эти фракции, содержащие нечистый позднее элюируемого изомер, объединяли и концентрировали. Полученный остаток растворяли в смеси 1:1 ДМСО:MeOH (<1 мл) и очищали обращеннофазовой хроматографией (препаративная колонка Waters SymmetryPrep, 10 мл/мин), элюируя смесью 15-100% (9:1 ACN:вода) в воде (с добавлением 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (позднее элюируемый изомер, 1,94 мг, 1,49 мкмоль, выход 19%). ЖХ-МС (ЖХ-МС метод Н): время удерживания=0,69 мин, $[M+N]^+=1238,6$. Следует отметить, что предполагаемая структура указанного в заголовке соединения (5-изомера) не основана на строгом структурном определении, а основана на ранее полученных данных о том, что 5-позиционный изомер обычно является более поздним элюируемым изомером в обращеннофазовой ВЭЖХ.

Биологические тесты и данные

Как указывалось выше, соединения по настоящему изобретению являются модуляторами STING и пригодны для лечения заболеваний, опосредованных STING. Биологическую активность соединений по настоящему изобретению можно определить с использованием любого подходящего анализа определения активности соединения в качестве модулятора STING, а также моделей и тканей *in vivo*.

Значение IC_{50} для каждого соединения было получено, по меньшей мере, в одном эксперименте или в среднем по нескольким экспериментам. Понятно, что данные, описанные здесь, могут иметь разумные вариации в зависимости от конкретных условий и процедур, используемых лицом, проводившим эксперименты.

Анализ связывания

(1) SPA

Был разработан анализ связывания радиолиганда для измерения количественных взаимодействий соединений формулы (I-N), (I-P) или (I) и карбоксиконцевого домена (CTD) STING путем конкуренции с 3Н-сGAMP (меченный тритием циклический гуанин-(2',5')-монофосфат-аденин-(3',5')-монофосфат). См. также Li et al. (Nature Chemical Biology, 10, 1043-1048, (2014)). Последовательность, кодирующая остатки, простирающиеся от 149 до 379, человеческого белка STING (ген ID 340061), экспрессировали в бактериях с карбоксиконцевым пептидом Flag[®], слитым с AviTag[™] для биотинилирования и гексагистидиновой меткой для обеспечения аффинной очистки. Очищенный белок STING-Flag-AviTag-6Xhis биотинилировали до полного завершения с использованием фермента BirA (Beckett D. et al., Protein Science, 1999, 8: 921-929). Относительную активность соединений формулы (I-N), (I-P) или (I) определяли путем конкуренции в равновесных реакциях связывания, содержащих 50 нМ биотинилированного-STING, 50 нМ 3Н-сGAMP и 1,25 мг/мл, с использованием сцинтилляционного анализа сближения с помощью покрытых стрептавидином шариков (Perkin Elmer) в забуференном фосфатом физиологическом буфере. Реакции связывания инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин и анализировали на люминесцентном ридере для планшетов. Кривые концентрация-ответ нормализовали к контролю, который отражает полное ингибирование связывания 3Н-сGAMP 10 мМ немеченым сGAMP, и без какого-либо контрольного соединения. Кажущуюся pIC₅₀ определяли с использованием обычной модели связывания двух состояний. В этих условиях кажущаяся константа ингибирования для положительного контрольного соединения сGAMP составляет 40-50 нМ, что примерно в десять раз выше его фактической аффинности, оставляющей 4-5 нМ (Zhang X. et al., Molecular Cell, 2013, 51: 1- 10).

(2) Анализ FRET

Активность связывания молекул с С-концевым доменом (CTD) человеческого STING определяли с использованием анализа

конкурентного связывания. В этом анализе использовали рекомбинантный белок STING (149-379) с С-концевой биотинилированной Avi-меткой. При связывании со STING зонд активного сайта Alexa488 (см. стр. 226-229 относительно синтеза лиганда для анализа FRET) принимает излучение 490 нм от Tb-стрептавидин-Avi-STING, и увеличение флуоресценции измеряется при 520 нм. Молекулы, которые конкурируют за сайт связывания зонда, приведут к понижению сигнала при 520 нм. Анализ проводили в черных 384-луночных планшетах Greiner (номер по каталогу 784076), содержащих 100 нкл соединений в чистом ДМСО. 500 пМ раствор STING, 500 пМ стрептавидин-Lumi4-Tb и 100 нМ раствор Alexa488-зонда в забуференном фосфатом физиологическом растворе, содержащем 0,02% (мас./об.) Pluronic F127 и 0,02% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина, вносили в планшет с использованием дозатора для жидкостей Combi (ThermoFisher). Планшеты центрифугировали в течение 1 мин при 500 об/мин, инкубировали в течение 15 мин при комнатной температуре, и затем измеряли флуоресцентное излучение при 520 нм после возбуждения лазерного излучения при 337 нм на ридере для планшетов Envision (Perkin-Elmer). Значения pIC_{50} определяли с использованием стандартной четырехпараметрической кривой, соответствующей ABASE XE.

Используя вышеописанный SPA-анализ, было установлено, что соединения из примеров 1-9, 11, 13, 15, 16, 23, 25-30, 33-35, 47, 49, 50, 54, 55, 57-61, 63-66, 68-74, 76-79, 81-83, 85-88, 90, 92, 102, 104, 105, 107-110, 112-114, 117, 118, 120, 122-144, 146-149, 151-160, 163-167, 169, 170, 172-183 и 186-197 имели значения pIC_{50} в диапазоне от 3,6 до 7,7. Например, соединения из примера 1 и примера 5, выше, ингибировали связывание 3H-cGAMP со STING согласно данным вышеописанного метода со средним значением pIC_{50} 7,5 (# 1, n=4, # 5, n=2).

Используя вышеописанный анализ FRET, примеры 1-106, 110, 112-125, 129, 131, 133, 134, 138, 142-144, 146-153, 155-186, 188-193 и 196 показали значения pIC_{50} в диапазоне от 4,1 до предела верхнего предела анализа на 9,9. Например, значения pIC_{50} в анализе FRET для следующих примеров составляют:

| Пример No | Анализ FRET (pIC ₅₀) |
|-----------|----------------------------------|
| 10 | 9,5 |
| 11 | 9,8 |
| 13 | 9,7 |
| 14 | 9,6 |
| 16 | 9,3 |
| 18 | 9,6 |
| 19 | 9,1 |
| 21 | 9,4 |
| 27 | 9,9 |
| 31 | 9,5 |

Клеточные функциональные тесты

Функцию соединений формулы (I) можно оценить в клеточных тестах, в которых детектируют специфическую активацию STING и/или ингибирование секреции белка IFN β .

(1) Функциональный анализ I (антагонистический анализ на PBMC): ингибирование STING соединениями формулы (I-N), (I-P) или (I) можно определить измерением потери интерферона β , секретиремого из PBMC, стимулированных вирусом Вастам, двухцепочечную ДНК-содержащим вирусом, после обработки различными концентрациями соединений формулы (I-N), (I-P) или (I). Замороженные клетки PBMC оттаивали и разводили в среде (RPMI-1640 с 1,5 г/л NaHCO₃, 4,5 г/л глюкозы, 10 мМ Hерес и 1 мМ пирувата Na, 10% FBS) до конечного титра 5×10^5 клеток/мл с последующим заражением вирусом Вастам при конечном значении MOI 43. Суспензию PBMC-вирус Вастам разливали в 384-луночный планшет для культивирования тканей (Greiner 781073) из расчета 25000 клеток на лунку, содержащую 250 нл соединения, растворенного в ДМСО. Уровень белка IFN β , секретированного в культуральную среду, измеряли через 24 ч инкубации при 37°C с использованием набора для электрохемилюминесцентного измерения IFN[®] человека (Meso Scale Diagnostics) согласно инструкциям изготовителя. Процентное ингибирование определяли относительно контролей, которые не обрабатывали соединением, или в которых отсутствовал вирус Вастам, и строили график зависимости концентрации соединения для определения pIC₅₀, используя стандартную модель ингибирования рецептор-лиганд с двумя состояниями.

(2) Функциональный анализ II (агонистический анализ на PBMC): активацию STING соединениями формулы I определяли измерением уровней IFN β , секретированного из мононуклеарных клеток периферической крови человека (PBMC), обработанных различными концентрациями соединений формулы I. Замороженные PBMC оттаивали в среде (RPMI-1640 с 1,5 г/л NaHCO₃, 4,5 г/л глюкозы, 10 мМ Hерес и 1 мМ пирувата Na, 10% FBS, 10 нг/мл липополисахарида) до конечного титра 5×10⁵ клеток/мл и разливали в 384-луночный планшет для культивирования тканей (Griener 781073) из расчета 15000 клеток на лунку, содержащую 250 нкл соединения, растворенного в ДМСО. Уровень белка IFN β , секретированного в культуральную среду, измеряли через 24 ч инкубации при 37°C с использованием набора для электрохемилюминесцентного измерения IFN[®] человека (Meso Scale Diagnostics) согласно инструкциям изготовителя. Процентную активацию определяли относительно обработки контролем ДМСО и строили график в зависимости от концентрации соединения для определения pEC₅₀ с использованием стандартной модели активации рецептора.

(3) Функциональный анализ III (агонистический анализ на клетках HEK WT): активацию STING в клетках можно определить, используя люциферазный репортерный анализ в клетках почек эмбрионов человека (HEK293T), котрансфицированных плазмидами, экспрессирующими STING, и фермент люциферазу светлячков, регулируемую интерферон-стимулированным промоторным элементом ответа (pISRE-Luc) (Agilent Technologies). Полноразмерный человеческий STING (Gene ID 340061) и полноразмерную синтетазу циклического GMP-AMP (cGAS) (референсная последовательность NM_138441.2) клонировали в экспрессионные векторы клеток млекопитающих, содержащие промотор цитомегаловируса. Трансфекции проводили с использованием клеточной суспензии с Fugene[®] 6 согласно инструкциям изготовителя (3:1 Fugene[®]:ДНК). Пятьдесят микролитров суспензии для трансфекции распределяли в лунки 384-луночного планшета, содержащего 250 нл соединения формулы (I-N), (I-P) или (I). Конечная композиция в лунке содержала 20000

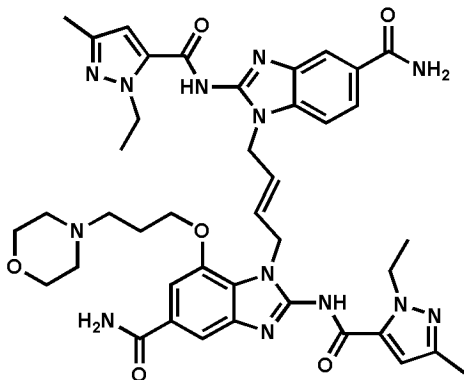
клеток/лунку, 1 нг STING, 20 нг pISRE-Luc и пустой вектор pcDNA3.1 (Invitrogen), с доведением общей концентрации ДНК до 125 нг. Контрольные лунки, которые, как и ожидали, давшие максимальную активацию STING, подвергали котрансфекции экспрессионной плазмидой cGAS. Планшеты герметично закрывали и инкубировали в течение 24 ч при 37°C. Экспрессию люциферазы светлячков измеряли с использованием системы анализа люциферазы Steady-Glo® (Promega) и анализировали с использованием обычного люминесцентного лабораторного ридера для планшетов. Данные нормализовали к люминесцентному ответу в присутствии cGAS, строили график зависимости от концентрации соединения и подгоняли с использованием стандартной модели активации рецептора для получения pEC₅₀.

Используя вышеописанный функциональный анализ III (агонистический анализ на клетках HEK WT), соединения из примеров 1-23, 25-42, 44, 47-55, 57-61, 63-94 и 97-197 показали значения pEC₅₀ в диапазоне от 4,4 до верхнего предела анализа 9,1. Примеры 1, 3, 8, 100, 116 и 194 демонстрировали pEC₅₀ ниже 4,3. Например, pEC₅₀ для следующих примеров составляют:

| Пример No | Агонистический анализ на HEK WT (pEC ₅₀) |
|-----------|--|
| 10 | 7,5 |
| 11 | 7,8 |
| 13 | 7,4 |
| 14 | 7,5 |
| 16 | 7,6 |
| 18 | 7,5 |
| 19 | 7,5 |
| 21 | 7,3 |
| 27 | 7,6 |
| 31 | 7,8 |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое представляет (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, имеющее структуру:



или его таутомер,

или его фармацевтически приемлемая соль,

или его гидрат.

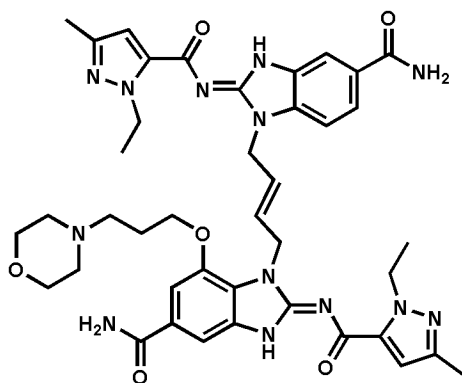
2. Соединение по п.1, которое представляет фармацевтически приемлемую соль (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

или его таутомер.

3. Соединение по п.1, которое представляет (E)-1-(4-(5-карбамоил-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-(3-морфолинопропокси)-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксамидо)-7-метокси-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

или его таутомер.

4. Соединение по п.1, которое представляет (E)-1-((E)-4-((E)-5-карбамоил-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5)карбонил)имино)-7-(3-морфолинопропокси)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-ен-1-ил)-2-((1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбонил)имино)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид, имеющее структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или его гидрат по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

6. Способ лечения заболевания, опосредованного STING, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, его таутомера, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата по любому из пп.1-4 человеку, нуждающемуся в этом.

7. Применение соединения, его таутомера, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата по любому из пп.1-4 в лечении заболевания, опосредованного STING.

8. Применение соединения, его таутомера, его фармацевтически приемлемой соли или его гидрата по любому из пп.1-4 в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного STING.

9. Способ или применение по любому из пп.6-8, где заболевание представляет рак.

10. Способ или применение по любому из пп.6-8, где заболевание представляет ВИЧ-инфекцию.

По доверенности

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

| | | | |
|--|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference PU66085 | FOR FURTHER ACTION | | see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below. |
| International application No. PCT/IB2017/051945 | International filing date (<i>day/month/year</i>) 5 April 2017 (05-04-2017) | (Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 7 April 2016 (07-04-2016) | |
| Applicant GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY | | | |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/051945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D405/14 C07D413/14 C07D403/14 C07D487/22 C07D493/10
 C07D498/18 C07F9/09 A61K31/4184 A61P31/08 A61P35/00
 A61P37/00
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D C07F A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | WO 2015/185565 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 10 December 2015 (2015-12-10) cited in the application examples claims | 1-25 |
| A | WO 2012/083053 A2 (ABBOTT LAB [US]; KRUEGER ALLAN C [US]; KATI WARREN M [US]; MARING CLAR) 21 June 2012 (2012-06-21) examples claims | 1-25 |
| A | WO 2011/091446 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; BASKARAN SUBRAMANIAN [US]; DICKERSON SCOTT H) 28 July 2011 (2011-07-28) examples claims | 1-25 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| | |
|---|---|
| Date of the actual completion of the international search 11 May 2017 | Date of mailing of the international search report 19/05/2017 |
|---|---|

| | |
|--|--|
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Stix-Malaun, Elke |
|--|--|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| |
|---|
| International application No PCT/IB2017/051945 |
|---|

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|---|
| WO 2015185565 | A1 | 10-12-2015 | AU 2015270640 A1 01-12-2016 CA 2950033 A1 10-12-2015 CN 106459131 A 22-02-2017 DO P2016000316 A 31-03-2017 EP 3152217 A1 12-04-2017 KR 20170015353 A 08-02-2017 SG 11201609021Q A 29-11-2016 WO 2015185565 A1 10-12-2015 |
| ----- | | | |
| WO 2012083053 | A2 | 21-06-2012 | EP 2651926 A2 23-10-2013 US 2014364617 A1 11-12-2014 US 2015065542 A1 05-03-2015 WO 2012083053 A2 21-06-2012 |
| ----- | | | |
| WO 2011091446 | A1 | 28-07-2011 | NONE |
| ----- | | | |